UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1977 - N° 188

A PROPOS DE HUIT CAS D'EMBOLIES PULMONAIRES SOUS ŒSTRO-PROGESTATIFS

THESE

présentée
à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 10 Mai 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Pierre SALLES
né le 3 Octobre 1945
à GRIGNAN (Drôme)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1977 - N° 106

A PROPOS DE HUIT CAS D'EMBOLIES PULMONAIRES SOUS GESTRO-PROGESTATIFS

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 10 mai 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Pierre SALLES

né le 3 Octobre 1945

à GRIGNAN (Drôme)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1977 - N° 188

A PROPOS DE HUIT CAS D'EMBOLIES PULMONAIRES SOUS ŒSTRO-PROGESTATIFS

THESE

présentée
à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 10 Mai 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Pierre SALLES
né le 3 Octobre 1945
à GRIGNAN (Drôme)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université : Pr. D. GERMAIN

Vice Président : Pr. E. ELBAZ
Deuxième vice-Président : M. B. ROUSSET
Troisième vice-Président : M. R. LOPEZ

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE : GRANGE-BLANCHE : Directeur M. Le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS-CARREL : Directeur M. Le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST : Directeur M. Le Professeur J. NORMAND
LYON-NORD : Directeur M. Le Docteur J.P. NEIDHARDT
Directeur Honoraire : M. Le Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : M. Le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : M. Le Docteur A. MORGON (MCA)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : M. Le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : M. Le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :
Président du conseil d'UER : M. Le Pr. R. GUILLET
Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur : M. Le Professeur E. COMBET

PHYSIQUE : Directeur : M. Le Professeur J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : M. Le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : M. Le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : Mle Le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur : M. Le Pr. B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur : M.J. GALLET (Directeur ENSAM)

OBSERVATOIRE : Directeur : M. MONNET (Astronome Adjoint)

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : M. Le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur : Mle le Professeur G. COMTE-BELLOT.

Examinateurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur J.C. KALB

Assesseurs : Monsieur le Professeur M. DUMONT

Monsieur le Professeur Agrégé PERRIN-FAYOLLE

Monsieur le Professeur Agrégé J.M. THOULON

Monsieur le Docteur J. BELLEVILLE.

A mes parents,

Par leur soutien moral et affectueux, leurs sacrifices, ils ont pleinement contribué à ce travail.

Je leur dédie cet ouvrage ainsi que cette journée.

Qu'ils soient assurés de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A ma future femme,

Pour sa douce bienveillance, sa compréhension.

Que cette thèse soit un gage d'amour et le souvenir de notre bonheur débutant.

A toute ma famille.

A mes amis.

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur J.C. KALB

Au cours d'un semestre dans son service, nous avons pu apprécier ses qualités humaines, la richesse de son enseignement et la rigueur de son esprit.

Nous le prions d'accepter le témoignage de notre déférente gratitude pour le grand honneur qu'il nous fait en nous confiant un sujet qui lui tenait tant à coeur et en acceptant la présidence de cette thèse.

A nos Maîtres et Juges

A Monsieur le Professeur M. DUMONT

Un semestre dans son service nous a permis de conserver le souvenir de ses connaissances étendues et la leçon quotidienne d'une amabilité rassurante envers un "petit étudiant".

Nous le remercions vivement pour le grand honneur qu'il nous fait de bien vouloir juger ce travail.

A Monsieur le Professeur M. PERRIN-FAYOLLE

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en s'intéressant à notre travail et en acceptant d'être notre juge.

A Monsieur le Professeur J.M. THOULON

Nous lui demandons d'accepter nos sentiments de profonde reconnaissance pour la bienveillance qu'il nous a manifesté. Nous avons trouvé en lui un conseiller avisé qui nous a permis de mener à bien cette thèse.

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur J. BELLEVILLE

Sa gentillesse et l'étendue de ses connaissances nous ont beaucoup aidé. Qu'il nous permette de l'assurer de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur J.C. GUERRIN

Il nous a prodigué ses conseils éclairés et nous a offert son soutien le plus complet. Nous lui devons beaucoup.

Qu'il soit assuré de notre fidèle attachement et de notre amicale reconnaissance.

Nous remercions les laboratoires PLANTIER de leur aide bibliographique.

P L A N

I - INTRODUCTION

I-A- Idées générales.

I-B- Les différents types d'accidents vasculaires observés.

I-C- Le problème particulier exposé ici est celui des accidents vasculaires relatifs au poumon.

II - HISTORIQUE

II-A- Historique des différentes localisations observées.

II-B- Etude épidémiologique générale : Principales études statistiques faites depuis 1960.

III - LES CONTRACEPTIFS ORAUX

III-A- Présentation et pharmacologie.

III-B- Effet anti-conceptionnel.

III-C- Effets secondaires des contraceptifs oraux.

III-D- Etude brève sur la consultation de contraception de la Croix-Rousse en 1974 et 1975 (Service du Professeur DUMONT).

IV - ACTION DES OESTRO-PROGESTATIFS SUR LA COAGULATION

IV-A- Bref rappel sur la physiologie de la coagulation.

IV-B- Modifications de l'équilibre coagulolytique (quelques hypothèses sur la pathogénie des thromboses).

IV-C- Action des contraceptifs oraux sur la coagulation : principales modifications induites.

V - ETUDE CLINIQUE ET PRESENTATION DES DOSSIERS

V-A- Le diagnostic d'embolie pulmonaire.

V-B- Présentation des dossiers.

VI - DISCUSSION - CONCLUSION

VI-A- Discussion sur les observations.
VI-B- Discussion générale.
VI-C- Conclusion.

BIBLIOGRAPHIE.

I - INTRODUCTION

I - A - IDEES GENERALES -

A la lumière de 8 cas d'embolies pulmonaires constatées dans le Service du Professeur KALB, nous avons évoqué le risque que comportait un traitement anti-ovulatoire par voie orale chez la jeune femme.

Dans ce but, il est nécessaire de considérer plusieurs éléments :

- *L'idée de "risque thrombo embolique" :*

En examinant l'ensemble des études faites depuis 1963 et surtout celles faites récemment, il est certain que le risque des accidents thrombo-emboliques sous anovulatoires est augmenté.

Plusieurs remarques générales sont à faire :

. la fréquence de ces accidents demeure faible par rapport au nombre d'utilisatrices.

. le risque est multiplié par un facteur dont la valeur varie de 4 à 11 selon les études et les territoires vasculaires en cause.

. la composition des contraceptifs oraux a été incriminée et surtout sa dose en oestrogène.

. la durée du traitement par oestroprogestatif au bout de laquelle se développerait les accidents est variable : période optimum allant de 3 mois à 2 ans.

. l'importance des états pathologiques préexistants, souvent révélés ou accrus par les oestroprogestatifs, venant majorer le risque thromboembolique en particulier :
les états d'hyperlipidémie, les états diabétiques, les états veineux défectueux et les antécédents de thrombophlébites, la chirurgie, l'hypertension artérielle.

- *L'idée de "modifications induites" par les contraceptifs oraux :*

. soit des modifications dues à une action "désirée" et en particulier le blocage de l'ovulation par différents mécanismes.

. soit des modifications "INDESIRABLES" sur plusieurs fonctions et organes, et en particulier sur certains éléments de l'équilibre coagulolytique. Ces modifications allant dans le sens d'une tendance aux thromboses.

- *L'idée que certaines modifications biologiques peuvent avoir une action déterminante sur l'augmentation du risque de thrombose.*

C'est là tout l'intérêt de la discussion. Mais jusqu'ici, il est difficile d'affirmer de façon indéniable la relation entre certaines modifications biologiques et la réalité de la thrombogénèse.

I - B - LES DIFFERENTS TYPES D' ACCIDENTS VASCULAIRES OBSERVES -

De nombreux cas d'accidents thrombo-emboliques ont été observés depuis quelques années ; on peut distinguer plusieurs territoires vasculaires touchés :

1°/ Les thrombophlébites des membres (membres inférieurs surtout)

. phlébites des membres inférieurs (v. tibiale ou fémorale)

. phlébites pelviennes (v. iliaques et branches)

. phlébites des membres supérieurs (beaucoup plus rares).

2°/ Les embolies pulmonaires : compliquant une phlébite périphérique.

Les premiers cas d'embolie pulmonaire (sous oestroprogestatif), ont été décrits dès 1961.

3°/ Les accidents vasculaires cérébraux : dans lesquels on peut distinguer :

a) les accidents ischémiques (les plus nombreux : 80 % environ des cas); intéressant surtout :

. l'artère carotide ou ses branches intra-craniennes (dont fait partie la Sylvienne).

. les atteintes vertébro-basilaires ou cérébrales postérieures sont beaucoup plus rares.

b) les accidents hémorragiques sont plus rares :

. hémorragies méningées

. hémorragies cérébrales

Survenant sur des anomalies parfois à type d'anévrysmes artériels intra-craniens.

c) les phlébites cérébrales.

4°/ Les thromboses viscérales :

. infarctus intestinal (destruction de l'artère mésentérique), le cas le plus décrit dans ce domaine, mais dont la fréquence est extrêmement faible.

. thromboses du tronc coeliaque (syndrome de Budd Chiari)

. thromboses hépatiques

. thromboses spléniques.

5°/ Les accidents cardiaques :

. infarctus myocardique

. angor.

6°/ Thromboses artérielles des membres :

Elles sont très rares et se produisent surtout sur terrains prédisposés.

7°/ Thromboses rétiniennes (rares)

8°/ Hypertension artérielle : les oestroprogestatifs semblent majorer ces états, ce qui nécessite un terrain prédisposé et un âge supérieur à 30 ans en moyenne.

I - C - LE PROBLEME PARTICULIER EXPOSE EST CELUI DES ACCIDENTS VASCULAIRES RELATIFS AU POUMON.

L'embolie pulmonaire considérée ici est de type cruorique (les autres, gazeuses, graineuses ou septiques n'étant pas envisagées).

La fréquence :

D'une façon générale, cette fréquence est très grande compte tenu d'une partie importante qui n'est pas diagnostiquée. Après traitement par oestroprogestatif, cette fréquence semble très importante et le risque de voir développer un tel accident a été estimé à quatre fois celui d'une population n'en prenant pas. Le risque d'accidents veineux étant lui de dix à onze fois celui d'une population ne prenant pas d'oestroprogestatif. Ces estimations sont variables en fonction de l'année étudiée (car les dosages varient), et si l'on considère que l'étude est prospective ou bien rétrospective.

L'origine :

Habituellement, le point de départ de la presque totalité des embolies pulmonaires est la PHLEBITE PERIPHERIQUE.
Celle-ci est très souvent latente.
Elle peut siéger dans n'importe quel territoire veineux, mais en majorité, dans les veines pubiennes et des membres inférieurs.

Nous citerons simplement les cas rares de thromboses intra-cardiaques qui en général compliquent une cardiopathie chronique préexistante.

Les facteurs étiologiques ou favorisants :

- Classiquement la chirurgie ; Ces embolies pulmonaires compliquent de 0,2 % à 2,5 % des interventions et sont responsables de 5 % des morts post-opératoires selon P. MARION).
La chirurgie abdominale et du petit bassin étant la plus thrombogène.

- Le risque d'embolie pulmonaire en cours de gestation ou à l'issue serait sept fois supérieur à celui des femmes non enceintes.

- Le rôle des contraceptifs a été incriminé et diverses études apportent des chiffres allant de trois à cinq fois le risque encouru en dehors de la contraception orale.

- Les embolies d'origine médicale :

  essentiellement les cardiopathies.

  Citons également, les états infectieux, les états cancéreux et cachectiques des cas d'embolies pulmonaires également favorisés par un traitement : corticoïdes, diurétiques mercuriels.

- Des embolies pulmonaires dites "sans cause apparente", semblant idiopathiques, survenant chez un sujet sain, jeune sans antécédent particulier.

La mortalité annuelle par embolie pulmonaire idiopathique serait de 100 à 200 pour 50.000.000 de sujets (selon P. MARION).

Le but de ce travail n'est pas de discréditer la contraception par oestroprogestatif mais de réfléchir sur les dangers et les précautions à respecter devant une telle méthode.

- Les avantages de cette contraception sont multiples : son efficacité est très grande (la plus efficace de toutes les méthodes contraceptives), son utilisation est facile et très peu onéreuse.

- Les inconvénients ou intolérances semblent très "personnalisés" et le médecin doit bien adapter un produit à un type de femme, l'éventail des produits étant très large.

- Les accidents sont assez rares et sont même exceptionnels si l'on respecte certaines conditions d'utilisation.
Les plus graves sont bien entendu, les accidents vasculaires (artériels et veineux).

Nous exposons huit cas dont sept se sont déroulés en 1974 et 1975.

Nous éliminons les embolies pulmonaires survenues en post-partum ou post-abortum. Les accidents thrombo-emboliques per et post-gestationnels étant beaucoup plus fréquents que les accidents sous oestroprogestatifs.

Pour compléter cette description de cas extrêmes et dans le but de concrétiser la relative fréquence des inconvénients et accidents d'un traitement par oestroprogestatif, nous avons comptabilisé un certain nombre de sujets vus en consultation courante de contraception dans le service du Professeur DUMONT en 1974 et 1975, à l'Hôpital de la Croix-Rousse à LYON.

*
* *
*

II - HISTORIQUE

II - A - HISTORIQUE DES DIFFERENTES LOCALISATIONS OBSERVEES -

La constatation d'une éventuelle action des hormones oestrogéniques sur la coagulation a été décrite bien avant la mise au point de la pilule.

En 1904, un enfant atteint d'hémophilie est traité avec succès par des extraits ovariens.

En 1932, BIRCH montre que des greffes d'ovaire et un traitement par extraits ovariens conduisent, chez des sujets hémophiles, à une diminution du temps de coagulation et réduisent la tendance aux hémorragies.

En 1935 : BABLICK dit que "des études de différents auteurs indiquent que la folliculine exerce une forte influence favorisante sur la coagulation.

En 1952 : FUKAS décrit que, dans l'espèce humaine, une hyperprothrombinémie est provoquée par les hormones folliculaires.

En 1967 : On démontre que dans deux maladies, l'hémophilie A et dans la maladie de WILLEBRAND - JÜRGENS, l'activité du facteur VIII augmente sous traitement par contraceptifs oraux.

Il s'est écoulé une vingtaine d'années depuis qu'une "pilule" contenant une association d'oestrogène et de progestérone fut administrée (PINKUS), pour la première fois.

Depuis, l'utilisation de ce genre de produit s'est considérablement accrue et les observations d'effets indésirables se sont multipliées.

En 1961 : description du premier cas d'embolie pulmonaire sous contraceptifs oraux, par JORDAN.

En 1962 : premier cas d'accident vasculaire cérébral, par LORENTZ.

De nombreux cas d'accidents thrombo-emboliques ont été rapportés depuis.

On peut brièvement rappeler que les deux systèmes sont touchés :

- le système veineux : . veines superficielles et profondes des membres supérieurs et du petit bassin (surtout).
  . embolies pulmonaires secondaires à ces accidents périphériques.
- le système artériel : . accidents cérébraux : artère carotide interne,
  artère sylvienne,
  artère vertébrale postérieure.
  . accidents cardiaques : artère coronaire.

La fréquence des accidents veineux paraît plus grande et de nombreux travaux les ont étudiés ; mais actuellement, on attire également l'attention sur les accidents artériels, plus graves .

Les principales études statistiques mettant en évidence un risque d'accident vasculaire sous contraceptifs oraux sont les suivantes :

II - B - ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE GENERALE -

(tableaux ci-après) et principales études statistiques faites depuis 1960.

En résumé :

1) En ce qui concerne la fréquence des accidents veineux périphériques avec ou sans embolie pulmonaire :

Jusqu'en 1967, on ne trouve pas d'augmentation du risque thrombo-embolique.

En 1967, le ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTIONERS montre que :

- le risque est multiplié par 3 sous oestroprogestatifs ;
- le risque est multiplié par 6 au cours d'une grossesse.

Le MEDICAL RESARCH COUNCIL (VESSEY) montre :

- le risque de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire est multiplié par 9.

En 1969 : SARTWELL : le risque est multiplié par 4,4.
VESSEY : le risque est multiplié par 8,3.

En 1973 : BOSTON COLLABORATIVE GRUP SURVEILLANCE PROGRAM :

- le risque est multiplié par 11 et indépendant de la durée du traitement.

Il semble donc, qu'en ce qui concerne les accidents veineux et d'embolies pulmonaires, le risque soit multiplié par 10; il augmenterait avec l'âge et serait indépendant de la durée du traitement.

2) En ce qui concerne les accidents artériels cérébraux :

les contraceptifs oraux multiplient par 9 le risque d'infarctus cérébral.

On doit souligner l'importance d'un terrain tel que l'hypertension artérielle ou les migraines.

3) Les contraceptifs multiplient par 3 le risque d'infarctus myocardique (également rôle important du terrain).

Année	E N Q U E T E	Lieu	Méthode Nombre Age	Accidents étudiés	C O N C L U S I O N S (Incidence)
1963	F.D.A. = FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - 1er rapport -	USA Washington	Statistiques générales.	MORTALITE par Acc. thrombo-emboliques.	SOUS ENOVID : Fréquence = 12,1/million de femmes/an. Population témoin : " = 8,4/million de femmes/an. Pas d'augmentation significative.
1965	COMMITTEE ON SAFETY OF DRUGS (Cahal)	G.B.	Statistiques générales		Pas d'augmentation significative.
1966	OFFICE MONDIAL DE LA SANTE		Statistiques générales		Pas d'augmentation du risque thrombo-embolique due à la contraception orale.
	F.D.A. = FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. - 2ème rapport -		Statistiques générales		Diminution sous contraception orale.
1967	ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS	G.B. 29 Médecins Généralistes	Sélection de malades et témoins.	Thromboses veineuses ou embolies pulmonaires.	Le risque de thrombo-embolisme est multiplié : par 3 sous C.O. par 6 au cours grossesse normale.
	MEDICAL RESEARCH COUNCIL (Sous direction VESSEY et DOLL.)	G.B.	Sélection : 58 femmes de 16 à 40 ans 116 femmes de 16 à 40 ans	thromb.veineus. ou embol.pulm. affections diverses	→ 45 % prenaient des C.O. → 10 % prenaient des C.O. Conclusion :le risque de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire est multiplié par 9. (A noter : pas de modification significative du risque coronarien).
1968	DRILL et CALHOUN	USA	Statistiques générales		Pas d'augmentation du risque.

	COMMITTEE ON SAFETY OF DRUGS (sous direction : INMANN et VESSEY) (Investigation of deaths from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age).	G.B. (1966)	Sélection : 385 femmes de 20 à 44 ans.	Décès par thromboses veineuses profondes, Embol. pulmonaire, coronarienne ou infarctus cérébral.	Augmentation des décès par thromboses avec embolie pulmonaire et par thromboses cérébrales, alors qu'il n'y a pas d'augmentation de décès par thrombose coronaire. La mortalité imputable aux C.O. est de: 2,2 par 100.000 utilisatrices de 20 à 34 ans - 4,5 par 100.000 utilisatrices de 35 à 44 ans. Donc le risque léthal est 7 à 8 fois plus élevé chez les femmes sous C.O. atteignant 2 % de la mortalité totale de la population.
1969	F.D.A. = FOOD AND DRUG ADMINISTRATION . (direction : SARTWELL - MASI).	USA	Sélection malades et témoins	Thromboses veineuses et pulmonaires	Le risque est multiplié par 4,4.
	MARKUSH et coll. (oral contraceptives and mortality trends from thromboembolism in the United States).	USA	Statistiques générales	Etude mortalité par thromboses veineuses et embol. pulmon. thromboses cérébrales coronariennes ou mésentériques.	Augmentation du risque de thromboses veineuses et d'embolies pulmonaires. Pas d'augmentation du risque pour le coeur, le SNC, et mésentérique.
	VESSEY MP. et DOLL R. (Investigation of relation between use of oral contraceptives and thrombo embolic diseases : a further report).	G.B. 19 hôpitaux de 1964 à 1967.	Sélection : femmes de 16 à 40 ans	Thromboses veineuses et embolies pulmonaires thromboses cérébrales et coronariennes	Incidence pour 100.000 femmes/année : témoins = 6 sous C.O. = 50 Donc risque multiplié par 8,3. → Pas d'incidence sur le risque coronarien.

Année	ENQUETE	Lieu	Méthode Nombre age	Accidents étudiés	CONCLUSIONS (Incidence)
1970	MASI - DUGDALE	G.B.	Statistiques générales Revue de la littérature	Thromboses cérébrales :	→ le risque est multiplié par 6.
	INMANN - VESSEY - WESTERHOLM - ENGELUND COMMITTEE ON SAFETY OF DRUGS		Sélection :	Thromboses veineuses pulmonaires, cérébrales coronaires.	C'est le TAUX D'OESTROGENES qui est en cause, quelle que soit la façon qu'il s'exprime. (Embolie veineuses, pulmonaires, cérébrales, coronaires).

	OESTROGENES		MESTRANOL			ETHINYL-OESTRADIOL		Nbre cas
	Doses	150	100	75	50	100	50	
Embol. pulm. fatale		6,0	3,3	2,1	1,2	2,2	1,0	59
Non fatale		3,2	1,7	1,3	1,4	2,5	1,0	234
Thromb. veineuse profonde de jambe		1,9	1,4	1,1	1,2	3,3	1,0	235
Autre thrombose veineuse profonde		1,9	1,3	1,3	2,1	1,8	1,0	252
Toutes thromboses veineuses		2,4	1,6	1,2	1,5	2,5	1,0	780
Thromboses cérébrales ...		3,9	1,4	0,8	0,6		1,0	79
Thromboses coronaires ...		3,0	1,4	0,3	1,3	2,1	1,0	61

Risques relatifs de thromboses :

	OESTROGENES	MESTRANOL			ETHINYL-OESTRADIOL	Nbre cas
	Dose µg	150	100	25	50	
Angleterre		2,4	1,6	1,2	1,0	780
Suède		7,3	1,6	1,4	1,0	183
Danemark		3,4	1,6	0,9	1,0	122

					Mais les résultats sont différents selon les pays : donc mise en évidence d'un facteur de risque lié au TERRAIN (peut-être d'ordre diététique) mais indépendant du taux d'Oestrogènes.
1971	BOTTIGER - WESTERHOLM - (acta. Med. Scandinav.).	Scandinav.	Sélection : 400 femmes	Accidents thrombo-emboliques généraux veineux et artériels.	Le risque des accidents est de : 3 pour 1.000 - au cours de la gross. 3 pour 10.000 - au cours prise de CO. 4 pour 100.000 - en dehors de prise CO et grossesse : Donc le risque est multiplié par 7,5.
	VERGOZ D : Effets sur la thrombogénèse - les CONTRACEPTIFS ORAUX - Rapport I.N.S.E.R.M. -	France	Etude de la littérature avant 1970	Accidents thrombo-emboliques généraux - veineux - artériels	" La réalité du risque thrombo-embolique paraît établie. Le risque concerne les veines profondes, les vaisseaux pulmonaires, peut être les vaisseaux mésentériques. La fréquence des localisations cérébrales paraît indiscutable " .
1972	DRILL V.A. ORAL CONTRACEPTIVES AND THROMBOEMBOLIC DISEASE : /I/ - Prospective and retrospective study. /II/ - Estrogen content of oral contraception (Drill V.A. et CALHOUN D.W.)	USA → →	80.000 femmes 70.000 femmes	Accidents thrombo-emboliques veineux, superficiels et profonds.	. En dehors de la grossesse et de la prise de CO, l'incidence normale moyenne d'acc. thrombo-embolique d'une femme en âge de procréer est de : 2,2/1.000 femmes/an. . Chez femmes sous C.O. : l'incidence est: INFERIEURE à 1/1.000 femmes/an. . Sous C.O. (la 2ème étude): incidence < 2,2/1.000 Femmes/an et indépendant de la dose d'oestrogène.
1973	COLLABORATIVE GROUP FOR THE STUDY OF STROKE IN YOUNG WOMEN. (oral contraception and increased risk of cerebral ischemias of thrombosis).	USA 91 hôpitaux 1969 à 70.	598 femmes de 15 à 44 ans.	Thromboses cérébrales (artérielles et veineuses)	Le risque d'ischémie ou de thrombose cérébrale est 9 fois plus élevé, (pour une tranche d'âge donnée), chez les femmes prenant des C.O. (le tabagisme, l'H.T.A., le diabète et la migraine sont d'importants facteurs aggravants du risque).

Année	E N Q U E T E	Lieu	Méthode Nombre age	Accidents étudiés	C O N C L U S I O N S (Incidence)
1973	BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAM.	USA 24 hôpitaux 1972	Sélection : 885 femmes de 20 à 44 ans Chez 43 ♀ → 37 ♀ prenaient la pilule.	Thromboses veineuses - Embolies pulmonaires. Accidents ↑ dont	Incidence pour 100.000 femmes/années : - population témoin = 6 - femmes sous C.O. = 66 Donc /RISQUE multiplié par 11 / et Incidence indépendant de la durée de la prise des C.O.
	ACCIDENTS OBSERVES AU COURS DE LA PRISE DE CONTRACEPTIFS ORAUX - RESULTAT D'UNE ENQUETE NATIONALE. ROZEMBAUM - BUCHSENSCHUTZ - NETTER -	France de 1971 à 1972	Sélection : 242 cas de Fréquence : 2 pics entre: - 25 et 34 ans. - 40 et 44 ans. voir tableaux	thromboses veineuses et profondes avec ou sans embolie pulmonaire. 4 p. 5228 5 p. 5229 6 p. 5230	

SIEGE DE LA THROMBOSE	Nbre de cas	% du Nbre total d'Acc. thr. phlébitiques
Phlébite des membres infér.	125	66,5 %
Phlébites pelviennes	8	4,2 %
Phlébites des membres supér.	4	2,2 %
Embolies pulmonaires : compliquant une phlébite ou révélatrice.	51	27,1 %
Nbre total d'accidents thrombo-phlébitiques.	188	100 %

1°/ Les accidents observés sont relativement peu nombreux mais l'ABSENCE de STATISTIQUES VALABLES DANS UNE POPULATION TEMOIN comparable empêche toute conclusion définitive.

					2°/ On peut insister en revanche sur l'importance de dépister les facteurs favorisants éventuels, puisqu'ils sont retrouvés dans 20 % des accidents observés - (même remarque pour les hyperlipidémies). 3°/ On peut souligner la disparité en ce qui concerne l'âge moyen d'utilisation des C.O. en France (25 ans) et l'âge moyen des accidents observés (2 pics entre 25 et 35 ans et 40 et 45 ans).
1975	MANN J.I - VESSEY M.P. - THOROGOOD M. -DOLL R. - Myocardial infarction in young women with. special reference to oral contraceptive practice.	G.B. 24 hôpitaux de 1968 à 1972	Sélection : 63 femmes de moins de 45 ans. 189 femmes témoins. ♀ de 30-39 ans ♀ de 40-44 ans	Décès par infarctus myocardiques. → →	Incidence pour 100.000 fem./an témoins — C.O. — RISQUE 2,1 — 5,6 — X par 2,7 9,9 — 56,9 — X par 5,7 en moyenne X 4,5 Remarque : l'analyse des facteurs prédisposants (HTA, diabète, obésité, hyperlipidémie, tabagisme) suggère très fortement que contrairement à ce qui a été observé pour les infarctus cérébraux, les C.O. et les autres facteurs de risque, se potentialisent.
	MANN J.I. - THOROGOOD M. WATERS - POWELL - Oral contraceptives and myocardial infarction in young worman : a furter report.	G.B.	Groupe plus restreint de ♀ du Wenex	Infarctus myocardiques	Le risque est multiplié par 3,1.
	COLLABORATIVE GROUP FOR THE STUDY OF STROKE IN YOUNG WOMEN (oral contraceptives and stroke in Young women - Associated risk factors).	USA		Thromboses cérébrales	Le risque est alors multiplié par 5 (risque absolu). Mais l'étude des facteurs de risque montre que l'action des C.O. s'ajoute à celle de l'H.T.A.; pouvant multiplier par 13.

III - LES CONTRACEPTIFS ORAUX

III - A - PRESENTATION - PHARMACOLOGIE -

PRESENTATION -

Les contraceptifs par voie orale se présentent pratiquement toujours sous forme d'association oestroprogestative.

Cette association se fait soit sous forme COMBINEE soit sous forme SEQUENTIELLE.

OESTROPROGESTATIFS COMBINES : Les seuls efficaces à 100 %. Un oestrogène est combiné à un progestatif pendant toute la durée du traitement (un cycle). En général, le dosage ne varie pas sauf rares exceptions dites "biphasiques".

La durée du traitement est soit de 21 jours avec arrêt de 7 jours,
soit de 22 jours avec arrêt de 6 jours.

OESTROPROGESTATIFS SEQUENTIELS : Sécurité moins grande au point de vue contraception (échecs = de 2 à 4 %).

Pendant la première partie du traitement, un oestrogène est administré seul puis dans la deuxième partie, l'oestrogène est associé à un progestatif. Ceci se rapproche plus du cycle naturel. Le blocage ovulatoire est effectué par l'oestrogène seul tout au moins au début du traitement.

Il existe trois produits commercialisés en France :
NORQUENTIEL R - OVANON R - PHYSIOSTAT R .

PROGESTATIFS UTILISES SEULS : Par voie urale ce procédé n'est pratiquement jamais utilisé pour la contraception car la dose nécessaire est très importante et les effets secondaires (hémorragies et troubles variés) sont très fréquents. On citera seulement le NORLUTEN R.

A signaler que cette technique de contraception par progestatif seul est utilisée (peu en France), dans certains pays.Elle se fait par l'injection intra-musculaire tous les 2 à 3 mois de MEDROXY-PROGESTERONE (DEPOPRODAZONE R).

PRESENTATION DES DIVERS PRODUITS COMMERCIALISES EN FRANCE :

Voir tableau ci-après.

OESTROPROGESTATIFS COMBINES -

Nom Commercial	Dénomination - Composition	Dosage mg	Durée jours	Climat	Divers
ADEPAL	d - norgestrel Ethinyl - Estradiol d - norgestrel Ethinyl - Estradiol	0,150 0,030 0,200 0,040	7 21 14		Minidosé, BIPHASIQUE = augmentation des doses en deuxième partie pour réduire les saignements.
ANOVLAR	Ac. de noréthisterone Ethinyl - Estradiol	4 0,050	21	PROGESTATIF	Dose forte en progestatif de synthèse.
GYNOPHASE	Ac. de noréthisterone Ethinyl - Estradiol Ac. de noréthisterone Ethinyl - Estradiol	1 0,050 2 0,050	11 21 10	MIXTE	BIPHASIQUE : augmentation du progestatif en deuxième partie pour réduire les saignements.
GYNOSTAT	Noréthisterone Ethinyl - Estradiol	1,5 0,050	21+7 = 28		Renferme également : trioxyéthylrutine = 10 mg. trithioparaméthoxyphényl propène = 5 mg.
GYNOVLANE	Ac. de noréthisterone Ethinyl - Estradiol	2 0,050	21	PROGESTATIF	
MILLI - ANOVLAR	Ac. de noréthisterone Ethinyl - Estradiol	1 0,050	21	MIXTE	Faiblement dosé.
MINIDRIL	d - norgestrel Ethinyl - Estradiol	0,150 0,030	21	MIXTE	Mini dosé.
MINIPHASE	Ac. de Norethisterone Ethinyl - Estradiol Ac. de Norethisterone Ethinyl - Estradiol	1 0,030 2 0,040	11 21 10		Mini dosé, biphasique, augmentation des doses en deuxième partie du cycle.

NORACYCLINE	Lynestrénol Mestranol	2,5 0,075	22	PROGESTATIF	
OV. 28	Ethinyl - 5 - estrénol Mestranol	2,5 0,075	22+6= 28		
OVARIOSTAT	Lynestrénol Ethinyl - Estradiol	2,5 0,050	22	PROGESTATIF	
OVULENE 50	Diacétate d'éthynodiol Ethinyl - Estradiol	1 0,050	21	OESTROGENIQUE	Faiblement dosé.
PLANOR	Norgestriénone Ethinyl - Estradiol	2 0,050	21	PROGESTATIF	
RELOVIS	Ac. de Quingestranol Ethinyl - Estradiol	0,5 0,050	21	MIXTE	Faiblement dosé, peu d'accidents secondaires.
STEDIRIL	D.I. norgestrel Ethinyl - Estradiol	0,5 0,050	21	MIXTE	
TRENTOVLANE	Ac. de noréthistérone Ethinyl - Estradiol	1 0,030		MIXTE	Très faiblement dosé.

OESTROPROGESTATIFS SEQUENTIELS :

Nom Commercial	Dénomination - Composition	Dosage mg	Durée jours	Climat	Divers
NORQUENTIEL	Ethinyl - Estradiol Ethinyl - Estradiol + noréthistérone	0,100 0,100 5	15 } 21 6 }	OESTROGENIQUE	
OVANON	Ethinyl - Estradiol Ethinyl - Estradiol + lynestrénol	0,050 0,050 2,5	7 } 22 15 }	MIXTE	
PHYSIOSTAT	Ethinyl - Estradiol Ethinyl - Estradiol + lynestrénol	0,050 0,050 1	7 } 22 15 }	MIXTE	

PROGESTATIF SEUL :

DEPO-PRODASONE	Medroxy - progestérone	250 mg	pour 5 ml en voie intra-musculaire.

PHARMACOLOGIE - Donc deux types d'hormone utilisés pour l'association.

/1/ LES OESTROGENES :

Deux produits sont utilisés. Ce sont des oestrogènes semi-synthétiques préparés à partir de l'oestradiol. Les modifications structurales à partir du noyau primitif (OESTRADIOL) permettent une action plus durable et évite une destruction immédiate par le foie d'où leur utilisation possible par voie digestive.

Structure du produit physiologique = 17 bêta OESTRADIOL
(par convention aussi peut s'écrire = ESTRADIOL).

- a) L'Ethinyl-Estradiol : obtenu par greffe d'un radical Ethinyl (-C≡CH) sur le carbone 17 de l'ESTRADIOL.
  D'où la dénomination : 17 α ETHINYL 17 β ESTRADIOL.

- b) Le Mestranol : obtenu par greffe d'un radical Methyl-ester sur le carbone 3 de l'Ethinyl - ESTRADIOL.
  D'où la dénomination : 3 methylester 17 ethinyl 17 β ESTRADIOL.

c) Principaux effets physiologiques des oestrogènes :

1) Effets périphériques :

- Muqueuses vaginales = effet proliferatif et diminution de la desquamation, d'où maturation plus grande. Maturation parallèle au degré d'eosinophilie cytoplasmique et de picnose du noyau (méthode de PAPANICOLAOU).

- Muqueuse utérine = action proliférante sur tous les éléments de l'endomètre.

- Col utérin = stimulation des glandes de l'endocol et conditionnement de la qualité de la glaire cervicale (abondance, filance, cristallisation en feuilles de fougère).

- Glande mammaire = favorisent le développement du tissu glandulaire (à la puberté) et maintien. Structure et phénomènes cycliques ultérieurement (en synergie avec progestérones).

- Rôle trophique fondamental sur tout le tractus génital féminin.

2) Effets centraux : action au niveau de l'hypothalamus sur les centres sécréteurs de LRF et FRF : (lutein releasing factor - Folliculin releasing factor).

3) Effets métaboliques : principalement sur :

- Métabolisme osseux : effet anti-ostéoporose.

- Métabolisme hydrominéral : rétention hydrosodée par l'intermédiaire du système rénine-angiotenine.

4) Les autres effets : coagulation sanguine, fonctions hépatiques, métabolisme hépatique et autres seront envisagés plus loin avec les effets secondaires et ils semblent propres aux oestrogènes synthétiques.

/2/ LES PROGESTATIFS :

Ce sont des progestatifs de synthèse qui actuellement sont tous dérivés de la 19 - NORTESTOSTERONE. Ce sont des NORSTEROÏDES : (Nor signifie disparition d'un radical : donc disparition du radical 19 Methyl).

a) Ils sont actifs par voie orale . Les principaux produits sont les suivants :

- la 17 α ethinyl 19 nortestosterone : obtenue par greffe d'un radical ethinyl (-C≡CH) sur le carbone 17 de la nortestosterone:
  Autres noms = NORETHISTERONE - NORETHINDRONE.

- Acetate de 17 α ethinyl 19 nortestosterone :
  Autre nom = Acetate de NORETHISTERONE.

- Diacetate de 3 dihydro 17 α ethinyl 19 nortestosterone :
  Autre nom = Diacetate d'ETHYNODIOL.

- 3 desoxy 17 α ethinyl 19 nortesterone
  Autre nom = LYNESTRENOL.

A signaler, un autre groupe de progestatif qui vient d'être supprimé de l'utilisation en contraception orale, ce sont les dérivés de la 17 α Hydroxy progesterone, qui sont au nombre de deux :

- Acétate de medroxyprogesterone
- Acétate de Chlormadinone.

b) Principaux effets physiologiques des progestatifs de synthèse :

1) Action gestative : INUTILISABLE du fait du risque réel de masculinisation du FOETUS en cas d'administration à une femme enceinte. Car ce sont des produits dérivés de la testosterone qui possèdent à des degrés divers une action virilisante (exemple : de nombreux cas de masculinisation du foetus de sexe féminin ont été observés : ils sont le plus souvent dus à la NORETHISTERONE).

2) Propriétés extra-gestatives périphériques :

- Action très puissante au niveau de l'ENDOMETRE : ce sont les NORSTEROÏDES qui ont l'action endométriale la plus marquée : atrophie glandulaire et decidualisation très marquée du stroma.

3) Effets centraux :

- effet thermogène.
- effet anti-ovulatoire très puissant (sera évoqué dans les mécanismes de blocage de l'ovulation).

4) Effets secondaires des progestatifs : en principe faibles mais à discuter.

En bref, ils sont utilisés comme inhibiteurs de l'ovulation et aussi comme hémostatiques utérins à action rapide (mais à n'utiliser qu'en cure de courte durée à cause de l'effet androgénique).

III - B - EFFET ANTI CONCEPTIONNEL -

On résumera brièvement cet effet : Il traduit une triple action = blocage de l'ovulation, altération de l'endomètre, altération de la glaire cervicale.

INHIBITION DE L'OVULATION -

/1/ ACTION ANTI-OVULATOIRE DES OESTROGENES :

L'Ethinyl-Estradiol : dose 20 µg/24 heures : blocage inconstant.
dose 50 µg/24 heures : blocage dans 50 % des cas.
dose 100 µg/24 heures: blocage dans 100 % des cas.

Mestranol : dose 80 µg/24 heures : blocage constant (100 % des cas).

a) Mode d'action :

- ACTION CENTRALE : au niveau du centre tonique du noyau ventro-médian de l'hypothalamus.
  . à dose faible (50 µg pour l'Ethinyl Estradiol et 80 µg pour le Mestranol), c'est une action anti FSH (hormone de stimulation folliculaire qui prépare l'ovulation).
  . à dose forte : double action : anti FSH et anti LH (hormone lutéinisante qui déclenche la ponte ovulaire).
- ACTION PERIPHERIQUE : elle est discutée - les oestrogènes rendraient l'ovaire réfractaire aux gonadotrophines hypophysaires.

b) Conclusion pratique :

Cet effet est utilisé dans les techniques "séquentielles". L'effet contraceptif est obtenu uniquement par le blocage de l'ovulation, mais la prise d'oestrogène doit être faite très tôt (dès le 5ème jour) et à dose réellement efficace, entre 50 µg et 100 µg d'Ethinyl Oestradiol par exemple.

/2/ ACTION ANTI-OVULATOIRE DES PROGESTATIFS :

Nous avons déjà évoqué leurs caractéristiques : ce sont des Norstéroïdes, dérivés de la testostérone qui ne sont pas capables de maintenir la gestation chez la femme castrée (à l'opposé des gestagènes purs dérivés de la progestérone), mais ils possèdent une action progestative, une action anti-ovulatoire très marquée, un effet anabolisant et quelquefois, un pouvoir androgène.

a) Mode d'action :

- ACTION CENTRALE : Ils agissent aussi bien sur le noyau ventro-médian : centre de sécrétion tonique de FSH et de LH (sécrétion de base de FSH et LH) que sur le noyau pré-optique de sécrétion cyclique (libération du pic de FSH et LH).
  A dose suffisante, on retrouve toujours un blocage des pics de FSH et de LH.

b) Conclusion pratique :

Cette action anti-ovulatoire est utilisée conjointement à celle des oestrogènes.
A dose faible, l'administration continue d'un progestatif seul ne provoque pas toujours l'inhibition de sécrétion de FSH et LH.

/3/ ACTION ANTI-OVULATOIRE DES OESTROPROGESTATIFS :

Dans la méthode séquentielle, l'effet anti-ovulatoire est surtout lié à l'oestrogène qui est utilisé pendant tout le cycle.

Dans la méthode combinée, les progestatifs renforcent l'action des oestrogènes et leurs effets se potentialisent : il y a non seulement une baisse de la sécrétion tonique permanente de FSH et LH mais aussi un blocage du pic cyclique de sécrétion de LH.

MODIFICATIONS DE L'ENDOMETRE -

/1/ ACTION DES OESTROPROGESTATIFS COMBINES :

- Au cours du premier cycle : on observe de nombreuses modifications portant sur toutes les couches et sur la vascularisation : En particulier, les Norstéroïdes provoquent une augmentation des phénomènes sécrétoires et un aspect rapidement régressif avec decidualisation des anses capillaires et hémorragies interstitielles parfois.

  C'est le NORGESTREL qui provoquerait le moins d'hémorragies interstitielles.

- Au cours des autres cycles : l'aspect général est celui d'une HYPOTROPHIE MUQUEUSE :
  . avec involution et atrophie des glandes,
  . présence de cellules réticulaires et fibroblastiques des stroma,
  . absence de vaisseaux spiralés avec béance capillaire.

  Donc mise au repos de l'ENDOMETRE qui le rend INAPTE à la NIDATION.

/2/ ACTION DES OESTROPROGESTATIFS SEQUENTIELS :

L'endomètre subit une évolution biphasique :

- Aspect proliératif avec tendance hyperplasique (sous action des oestrogènes).
- Apparition des signes sécrétoires mais le stade reste moyen ne dépassant pas l'aspect d'un 22ème jour du cycle sous l'influence des oestroprogestatifs.

MODIFICATIONS DE LA GLAIRE CERVICALE -

Ce sont les progestatifs qui agissent à ce niveau : elle diminue, devient opaque, perd sa filance, ne cristallise plus en feuilles de fougère et devient hostile aux spermatozoïdes.

L'action sur la glaire est très marquée dans la méthode combinée, par contre, elle n'existe pas dans la technique séquentielle.

EN RESUME :

Les progestatifs de synthèse, sont donc des composés très actifs sur le plan anti-conceptionnel :

- par leur action centrale, en supprimant la décharge cyclique d'hormone lutéinisante LH génératrice de l'ovulation.
- par leur action atrophiante sur l'endomètre réalisant une action anti-nidation.
- par leur action sur la glaire cervicale, empêchant la pénétration des spermatozoïdes dans la cavité utérine, accessoirement en diminuant la mobilité tubaire.

Les oestrogènes ont surtout une action centrale anti-ovulatoire et peu ou pas d'action périphérique.

On doit considérer que la méthode COMBINEE est beaucoup plus sûre que la méthode séquentielle, les effets de ces hormones s'ajoutant.

Avec les contraceptifs séquentiels, les phénomènes hormonaux sont plus proches de l'état physiologique et le blocage de l'ovulation repose exclusi-

vement sur l'oestrogène tout au moins pendant la première partie du cycle. Ceci nécessite des doses d'au moins 80 µg de Mestranol ou bien 100 µg d'Ethinyl Estradiol pour éviter l'échappement ovulatoire. D'autre part, sous l'influence de l'oestrogène, il n'y a pas de verrous de sécurité car la glaire cervicale est hospitalière pour les spermatozoïdes ainsi que la muqueuse endométriale pour la nidation.

Nous verrons toutefois les inconvénients de ces thérapeutiques qui comportent en outre, beaucoup d'effets secondaires.

III - C - EFFETS SECONDAIRES DES OESTROPROGESTATIFS -

On résumera sans développer les principaux effets secondaires imputables aux C.O.

Les PROGESTATIFS : quels qu'ils soient, ils ont peu d'incidence sur le plan métabolique.
Tout au plus peut-on invoquer un rôle diabétogène favorisé par l'association d'un norstéroïde avec certains oestrogènes de synthèse.
Par ailleurs, l'activité virilisante est inexistante actuellement pour la plupart des norstéroïdes utilisés en contraception orale.

Les OESTROGENES : Ce sont eux qui sont essentiellement mis en cause et les incidents rencontrés sont sous la responsabilité surtout des OESTROGENES DE SYNTHESE qui semblent avoir des effets en contradiction avec ceux des oestrogènes naturels.
D'autre part, la dose est en relation avec l'effet.

A - LES INCONVENIENTS DES OESTROPROGESTATIFS :

Dès le début du traitement, on peut voir apparaître :

1 - Des troubles digestifs : nausées avec ou sans vomissements (surtout au début du cycle).

2 - Tension et douleurs mammaires (mastodynie) comparable au syndrome prémenstruel.

3 - Des modifications pondérales (surtout avec des composés fortement dosés). Elles sont dues : soit à des mécanismes psychogènes, soit à un hyperinsulinisme réactionnel. La rétention hydrosodée est due aux oestrogènes.

4 - Des céphalées.

5 - Des troubles gynécologiques mineurs :
. saignements per-thérapeutiques : SPOTTING,
. modifications de l'abondance et de la durée de l'hémorragie de privation,
. mucorrhée : surtout pour les composés à climat oestrogénique.

B - LES INCIDENTS ET ACCIDENTS :

1 INCIDENTS HEPATIQUES :

a) Ictère cholostatique : précédé souvent d'un prurit.

- sur terrains prédisposés fréquemment : prurit gravidique ou ictère gravidique.
- Effet oestrogénique absolument certain, mais on discute aussi l'incidence des progestatifs.
- Les femmes qui développent une cholostase sous oestrogènes de synthèse, peuvent avoir de la même façon des incidents hépatiques au cours de la grossesse.

b) Anomalies hépatiques latentes : modifications biologiques modérées :

- Augmentation du taux des phosphatases alcalines.
- Diminution de l'épuration de la BSP.-

c) Accidents exceptionnels :

- thrombose des veines sus-hépatiques = syndrome de BUDD-CHIARI.
- Lithiases vésiculaires.
- Pancréatites (secondaires à des hyperlipidémies).
- Hépatomes bénins (très rares).

2 MODIFICATIONS DU METABOLISME HYDROCARBONE :

Les oestroprogestatifs entrainent une résistance à l'INSULINE chez la majorité des femmes normales et diabétiques. Ceci se traduit par un hyperinsulinisme et une courbe d'HGP per os de type diabétique.

Ces modifications sont surtout dues aux oestrogènes de synthèse. Les progestatifs n'ont une action diabétogène qu'à doses bien supérieures à celles utilisées en contraception.

Plusieurs mécanismes sont invoqués :

- polymérisation de l'insuline (donc hyperinsulinisme réactionnel).
- Les oestrogènes stimulent la sécrétion de STH (hormone somatotrope, hyperglycémiante qui s'oppose à l'action périphérique de l'Insuline. Cet hyperinsulinisme chez des sujets prédisposés peut donc aboutir à un épuisement rapide des réserves insuliniques pancréatiques et accélérer la survenue d'un diabète patent. Donc il y a une action révélatrice chez les sujets prédisposés.
  La contraception par voie orale doit être proscrite chez les diabétiques patentes et latentes et la recherche d'un tel terrain toujours entreprise.

3 MODIFICATIONS DU METABOLISME LIPIDIQUE :

Les oestrogènes de synthèse (éthinylestradiol et Mestranol) provoquent constamment une AUGMENTATION du taux des TRIGLYCERIDES à jeun (donc de la fraction formée dans le foie). Egalement, il peut y avoir une augmentation du CHOLESTEROL SANGUIN.

Chez des femmes porteuses d'une hyperlipidémie, l'augmentation peut être si importante qu'on peut voir apparaître des accidents thrombo-emboliques.

Plusieurs mécanismes sont invoqués :

- l'hyperinsulinisme,
- l'augmentation de sécrétion de STH,
- la diminution de sécrétion du Glucagon.

Le déséquilibre se fait entre une augmentation de la synthèse hépatique des triglycérides et une diminution de leur dégradation (activité post-héparine triglycéride-lipase).

4 ACCIDENTS THROMBO-EMBOLIQUES :

Nous reviendrons en détail sur ce point essentiel au cours de l'étude de la coagulation. Néanmoins, on peut citer quelques effets :

Effets sur la coagulation avec modification de certains facteurs : fibrinogène, f. X, facteur 3 plaquettaire, diminution de l'antithrombine III.

Toutefois, ces modifications ne peuvent pas à elles seules entraîner une thrombose, il faut souvent le concours d'autres facteurs tels que l'obésité, le tabagisme, l'hyperlipidémie, la chirurgie. Les principaux accidents thrombo-emboliques touchent les territoires suivants :

- thromboses des veines périphériques : des membres inférieurs et membres supérieurs, avec ou sans embolies pulmonaires.
- Accidents vasculaires cérébraux.
- Thromboses myocardiques.
- Thromboses du tronc coeliaque et mésentérique.

5 HYPERTENSION ARTERIELLE :

L'augmentation des chiffres tensionnels est très souvent modérée. Ils régressent et se normalisent en général à l'arrêt du traitement. Il semble que ce soient les oestrogènes qui sont responsables : ils stimulent le système rénine-angiotensine avec augmentation des taux d'angiotensinogène, d'angiotensine II et d'aldostérone avec diminution de rénine.

Les facteurs favorisants existent : hérédité hypertensive - hypertension pré-existante - hypertension gravidique ou gestose antérieure - diabète - âge supérieur à 35 ans.

6 MODIFICATIONS PONDERALES : OBESITE :

La surveillance du poids pendant la prise de contraceptifs oraux est fondamentale. Toute prise de poids supérieure à 5 kilogrammes dans les trois premiers mois de traitement doit faire instaurer un régime hypocalorique. Si une diminution du poids, alors, ne se produit pas on doit interrompre les contraceptifs oraux.

L'obésité vient majorer d'autres incidents :
le diabète - les hyperlipidémies - les accidents thrombo-emboliques.

7 ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL ET LE PSYCHISME :

Il peut se produire sous l'effet des oestroprogestatifs, deux sortes de faits cliniques :

- Installation ou aggravation d'un syndrome dépressif :

L'oestroprogestatif agit comme un facteur psychologique mais il ne faut pas négliger également l'action métabolique : Il y aurait une diminution de la 5 hydroxytryptamine et de la Noradrénaline par inhibition des Décarboxylases.

Donc ces contraceptifs oraux viennent majorer un état dépressif existant ou bien décompenser une névrose.

- Apparition de CEPHALEES avec ou sans vomissements ou aggravation d'un état COMITIAL antérieur.

8 INCIDENTS GYNECOLOGIQUES :

- Le principal inconvénient est l'AMENORRHEE (dans 2 à 5 % des cas)

soit AMENORRHEE per-thérapeutique : souvent précédée d'une hypoménorrhée progressive sur 2 ou 3 cycles;

soit AMENORRHEES prolongées : elles sont parfois associées à une galactorrhée et on doit craindre un adénome hypophysaire à prolactine d'installation secondaire. C'est pourquoi, tout désordre menstruel important ou une aménorrhée (et surtout si galactorrhée) doivent faire proscrire les oestroprogestatifs.

Les thérapeutiques séquentielles sont également responsables d'aménorrhée.

- Des METRORRAGIES tardives : elles témoignent d'une atrophie endométriale et se produisent le plus souvent sous pipules à climat progestatifs.

- Une DYSMENORRHEE membraneuse : de type spasmodique avec élimination de larges fragments entiers de muqueuse utérine.

- Une EXOCERVICITE, des VAGINITES parasitaires ou mycosiques d'allure rebelle.

9 PROBLEME PILULE ET CANCER :

En dehors de l'effet catastrophique des oestrogènes sur les cancers génitaux et mammaires existants, on peut discuter du rôle "CANCERIGENE" des oestroprogestatifs.

On sait que le cancer de l'endomètre ainsi que le cancer du sein sont liés à une insuffisance prolongée en Progestérone.

Les études statistiques montrent qu'il n'y a pas plus de cancers du col sous oestroprogestatifs :
Donc les oestroprogestatifs n'exercent pas d'action cancérigène au niveau du col.
On pense également que les oestroprogestatifs et surtout ceux fortement dosés en progestatifs pourraient avoir un effet protecteur vis-à-vis du cancer de l'endomètre.

Les oestroprogestatifs n'ont pas d'action univoque sur le sein normal.

Les oestroprogestatifs ne paraissent pas pouvoir induire de cancer de l'ovaire ou de cancer du vagin.

(10) PROBLEME PILULE ET OEIL :

1°/ Les MANIFESTATIONS NEURO-OPHTALMOLOGIQUES :

- Signes ophtalmologiques des accidents vasculaires cérébraux.
- Migraines (75 % des patientes ont un état migraineux pré-existant).
- Oedème de la papille (syndrome de pseudo-tumeur cérébrale).
- Névrites optiques (de type rétrobulbaire ou papillite).

2°/ Les ATTEINTES DU GLOBE OCULAIRE :

- Sécrétion lacrymale.
- Pathologie cornéenne (intolérance aux lentilles de contact - Kératites).
- Pathologie cristallinienne (myopie - cataracte).
- Tension oculaire.
- Pathologie rétinienne : occlusions artérielles ou veineuses et parfois modifications infra-cliniques des vaisseaux rétiniens avec oedème maculaire.

(11) INCIDENTS CUTANEO-PHANERIENS :

On peut diversement voir :

- Une ACNE : surtout en début de traitement et demeure passagère. Il est plus fréquent d'observer une amélioration, au contraire, d'une acné pré-existante.
- une HYPERTRICHOSE : actuellement rare, car due à des produits fortement dosés en progestatifs.
- un CHLOASMA (masque de grossesse) : lié à la sensibilité individuelle au progestatif.
- ALOPECIES diffuses (très rares).
- Photo sensibilité : souvent double origine : pilule et cosmétiques.
- Les manifestations majeures (Herpès gestationis) sont exceptionnelles comme les PORPHYRIES qui demeurent une contre indication majeure.
- Certaines autres affections peuvent être en rapport avec les oestroprogestatifs :
  - . lupus érythémateux disséminé aggravé par la pilule ;
  - . érythème noueux, dermatites péri-orale.

III - D - ETUDE BREVE SUR LA CONSULTATION DE CONTRACEPTION EN 1974 et 1975 - Service hospitalier de la Croix-Rousse - Professeur DUMONT.

FIGURE I :

Nombre total de sujets répertoriés = 515.

Courbe blanche = répartition des sujets suivant l'âge. (ces sujets étant vus une à plusieurs fois en deux ans, 1974-1975, mais étant notés qu'une seule fois).

Courbe hachurée claire : répartition des sujets présentant des inconvénients relativement mineurs :

- céphalées,
- prise de poids excessive,
- hyperlipidémie transitoire ou régressant avec un régime,
- troubles digestifs variés : nausées constantes,
- aggravation de varices ou lourdeur et douleurs dans les membres inférieurs sans signe clinique de phlébite,
- troubles neuropsychologiques : anxiété, états dépressifs et FRIGIDITE,
- mastodynies.

Courbe hachurée foncée : répartition des sujets (selon l'âge) présentant un trouble majeur avec ARRET obligatoire de la pilule.

- H.T.A. sévère,
- phlébite ou paraphlébite,
- hyperlipidémie majeure associée ou non à une obésité,
- 2 cas d'embolie pulmonaire (dont un, 1 mois après curetage et sous pilule),
- mastose ou kystes mastosiques nécessitant l'arrêt des oestro-progestatifs.

FIGURE II :

Courbe en tranches d'âge de 5 ans : 15 à 19 inclus,
20 à 24 inclus, etc...

Maximum des prescriptions entre 20 et 30 ans.

Mais on observe un déplacement des courbes hachurée claire et hachurée foncée vers la droite, c'est-à-dire un nombre de complications accru vers une population plus âgée.

FIGURE III :

Cette remarque est confirmée par les valeurs des inconvénients ou intolérances mineures ainsi que des complications ou intolérances majeures, exprimées en pourcentage :

A l'exception de la dernière partie de la courbe (au-delà de 40 ans) où le nombre des sujets examinés est trop bas pour affirmer une conclusion statistique, on doit remarquer que les courbes hachurée claire et hachurée foncée sont croissantes de la première tranche (15 - 19 ans) à la tranche d'âge (30 - 35) où elle atteint un maximum puis semble redescendre, mais peu au-delà de 35 ans.

Pour comparaison, une courbe en ce qui concerne les accidents vasculaires spontanés (phlébite avec ou sans embolie pulmonaire) faite par ROZENBAUM et BUCHSENSCHUTZ en 1973 où ils notent deux pics de fréquence = de 25 à 35 ans, puis de 40 à 45 ans, ce qui paraît correspondre un petit peu à la courbe présente. Mais ils n'ont étudié que les problèmes vasculaires alors qu'ici les inconvénients sont de tous ordres.

Ils ont noté également la disparité entre l'âge moyen d'utilisation (entre 20 et 25 ans) et la fréquence des accidents (25-35) et (40-45).

*
* *
*

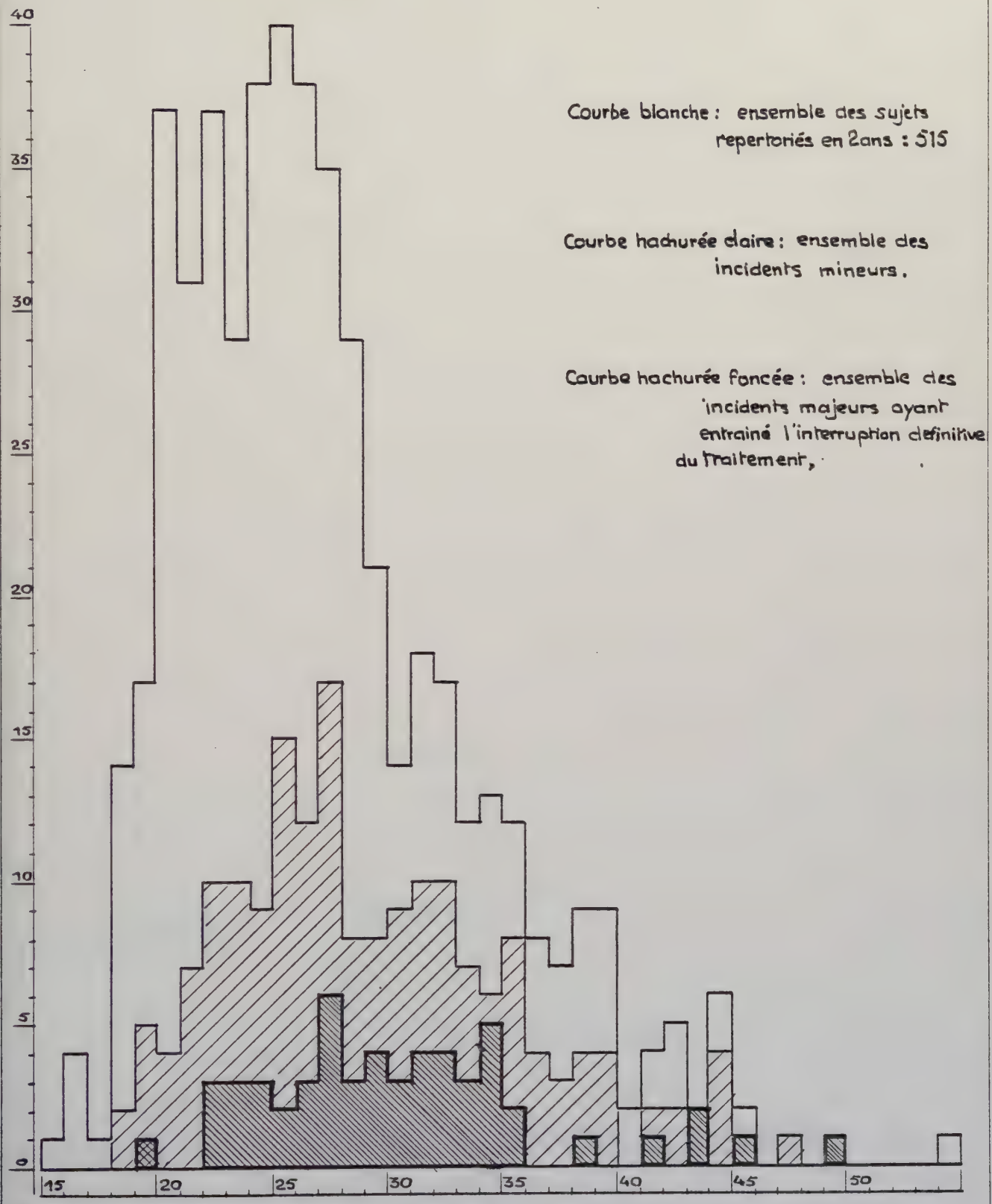


Fig n°1 _ Etude statistique de prescriptions d'oestroprogestatifs faites en 1974 et 1975 à la Croix Rousse (Service Prof. M. DUMONT) _ Repartition en fonction de l'age _

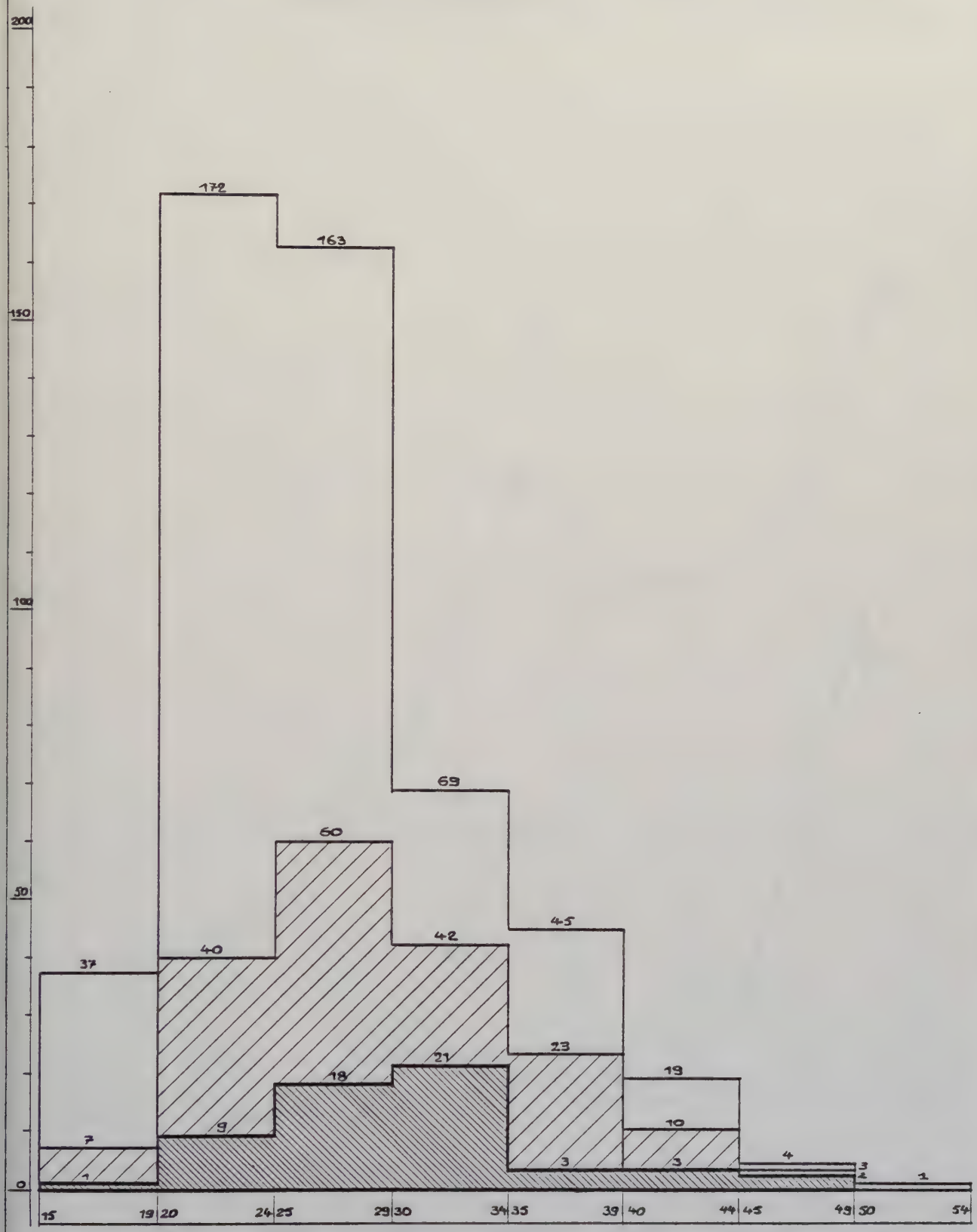
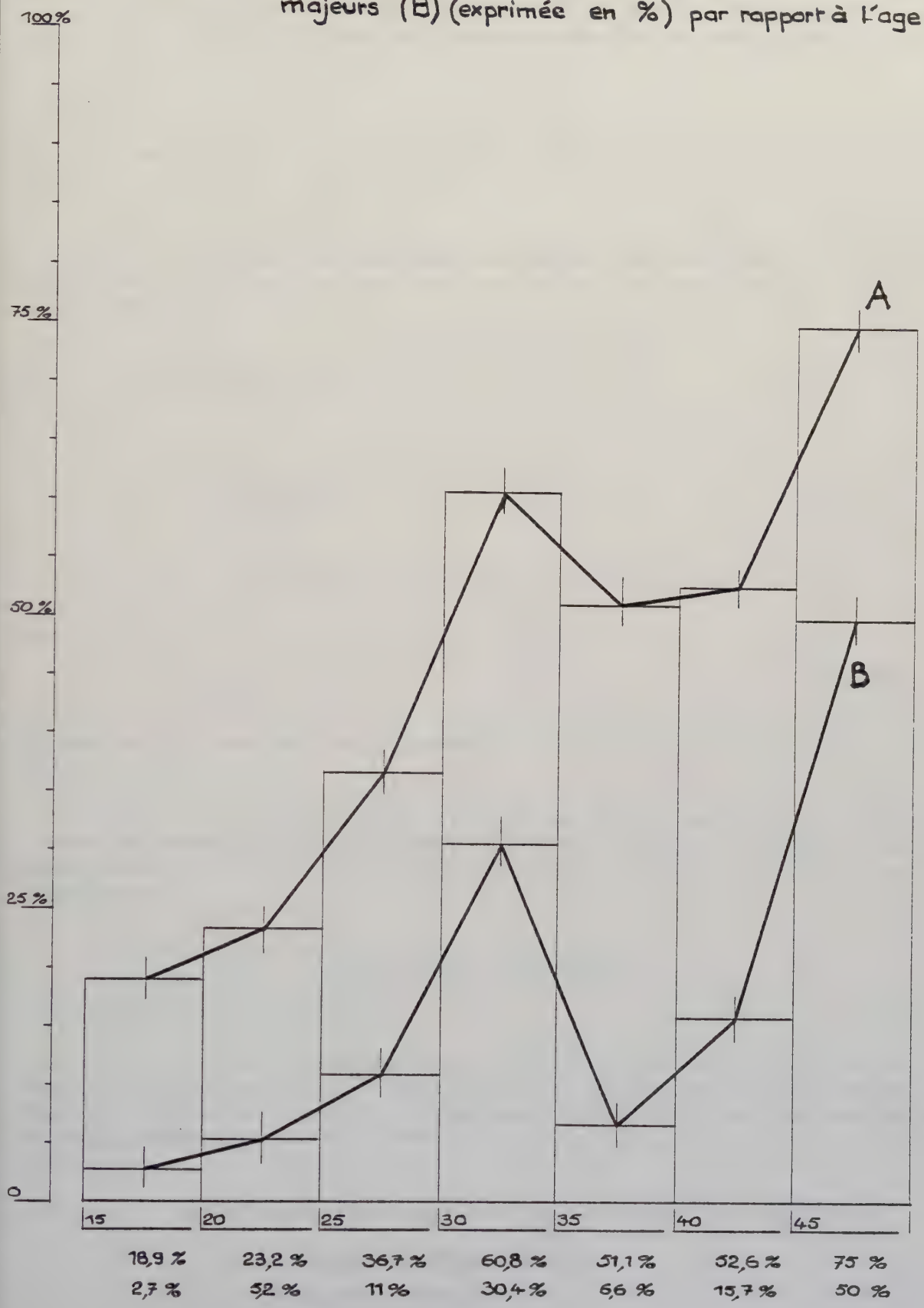


fig n°2 _ Repartition des prescriptions d'oestroprogestatifs en fonction de l'Age _ (Courbes par tranche de 5 ans)

Fig n° 3 - Frequence relative des incidents mineurs (A) et majeurs (B) (exprimée en %) par rapport à l'age -

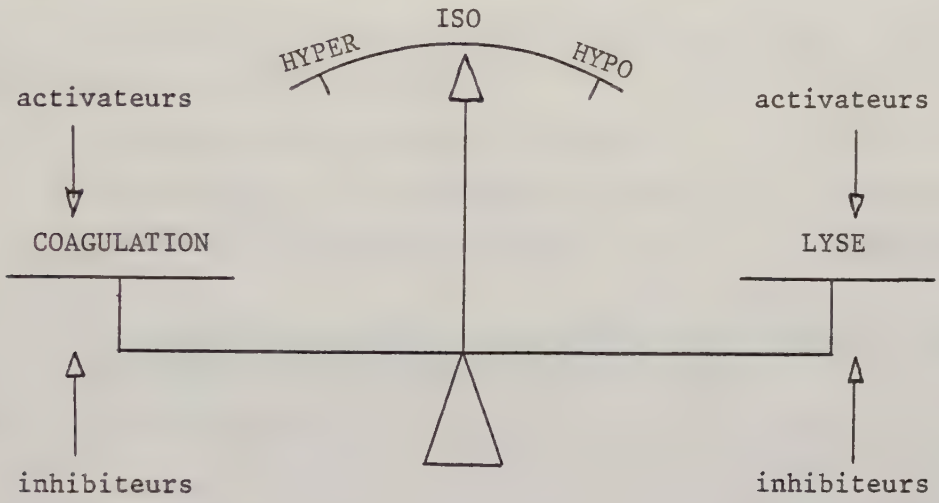


IV - ACTION DES OESTRO-PROGESTATIFS SUR LA COAGULATION

IV - A - RAPPEL SUR LA PHYSIOLOGIE DE LA COAGULATION

/A/ - *ASPECT GENERAL :*

L'état physiologique du sang est la FLUIDITE.
RABY : "elle résulte d'un équilibre entre deux tendances opposées : la COAGULATION et la LYSE :



chacune de ces fonctions est elle-même un EQUILIBRE entre activateurs et inhibiteurs".

La coagulation du sang est due à la transformation d'une protéine plasmatique soluble, le FIBRINOGENE, en dérivé insoluble, la FIBRINE sous l'action d'une enzyme protéolytique, la THROMBINE (ultime produit d'une chaîne de réactions enzymatiques).

/B/ - *ASPECT ANALYTIQUE DE LA COAGULATION :*

(1) COAGULATION "IN VITRO" :

Si on recueille dans un tube ordinaire sec le sang veineux, le temps de coagulation est de 7 minutes à 37° C. On réalise ainsi la mesure du temps de coagulation classique, correspondant aux trois réactions enzymatiques en chaîne nécessaires à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble :

Ces trois réactions sont, dans l'ordre chronologique :

1°/ La THROMBOPLASTINOFORMATION -

2°/ La THROMBINOFORMATION -

3°/ La FIBRINOFORMATION.

a) Exploration analytique de chacune de ces étapes : voir figure n° 1.

- Si le sang est recueilli sur un anticoagulant (citrate trisodique ou oxalate), il ne coagule pas en raison d'un blocage du calcium. Toutefois, il se produit une activation progressive des facteurs XI et XII et la réaction s'arrête par manque de calcium. En recalcifiant le sang total, le processus reprend et les trois réactions se déroulent dans un temps moyen plus court = environ deux minutes (temps de HOWELL).

- En ajoutant au plasma un extrait tissulaire (THROMBOPLASTINE) et du calcium, on saute la première réaction et on n'explore que les deux dernières dont la durée est de 15 secondes (temps de QUICK).

- En ajoutant au plasma cette fois une quantité suffisante de THROMBINE, on saute les deux premières réactions pour n'explorer que la fibrinoformation dont la durée est de 2 à 4 secondes (c'est le temps de thrombine concentrée).

Si on considère la chronologie de la coagulation, il est préférable, à la place des 3 réactions classiques énoncées, de distinguer d'un point de vue pratique, les trois périodes suivantes :

1°/ ACTIVATION DES FACTEURS "CONTACTS" = 5 minutes

2°/ Achèvement de la THROMBOPLASTINOFORMATION = 1 minutes 45 sec.

3°/ THROMBINO et FIBRINOFORMATION = 15 secondes.

b) Etudions plus en détail les différents facteurs et éléments en présence dans la coagulation in vitro :

- La coagulation est déclenchée par contact du sang avec une surface non endothélisée.

- Elle met en jeu d'une part des protéines plasmatiques, les facteurs plasmatiques de coagulation, d'autre part les plaquettes et le calcium ionisé indispensable.

- La coagulation du sang peut être déclenchée également, in vitro par l'addition d'extraits tissulaires lipoprotéiques : la THROMBOPLASTINE TISSULAIRE. Ce mode de coagulation est dit "EXOGENE" ou "EXTRINSEQUE" par opposition à la coagulation spontanée sans apport d'un agent extérieur, dite "ENDOGENE" ou "INTRINSEQUE".

LES FACTEURS PLASMATIQUES :

FACTEUR I = FIBRINOGENE (concentration dans le plasma = 2 g/litre).

FACTEUR II = PROTHROMBINE
FACTEUR VII = PROCONVERTINE
FACTEUR IX = Antihémophilique B
FACTEUR X = F. STUART
} GROUPE de la PROTHROMBINE
} 4 protéines synthétisées par le foie en présence de vitamine K.

FACTEUR V = PRO-ACCELERINE
FACTEUR VIII = Antihémophilique A
} remarquables par la labilité de leur activité. (Synthétisées par le système réticulo-endothélial).

FACTEUR XII = F. HAGEMAN
FACTEUR XI = F. PTA (plasma thromboplastin Antecedent)
} sont activés au tout début de la coagulation intrinsèque.

Fig. n° 1 -
Etude cinetique et analytique de la coagulation -

LES PLAQUETTES :

Elles apportent à la coagulation "in vitro" des lipides :

= le FACTEUR III plaquettaire qui est rendu disponible à partir du "contact" des plaquettes avec le verre.

En même temps, apparaît l'activité du FACTEUR IV anti-héparinique des plaquettes.

L'action du facteur III plaquettaire est un "effet de surface", et l'on peut substituer à ce facteur, des phospholipides d'une autre origine (céphaline cérébrale) qui agissent de la même façon.

LES THROMBOPLASTINES TISSULAIRES :

Certains extraits tissulaires lipoprotéiques (surtout CERVEAU et POUMON) sont capables de déclencher la coagulation. C'est le système de coagulation dit "EXOGENE" ou "EXTRINSEQUE". Cette réaction nécessite la présence du facteur VII.

LES INHIBITEURS PHYSIOLOGIQUES DE LA COAGULATION :

L'activité enzymatique de la THROMBINE n'est pas retrouvée dans le sérum car il existe une inactivation par des inhibiteurs plasmatiques dont les mieux connus constituent le système des antithrombines.

L'activité antithrombique progressive du plasma est supportée par plusieurs molécules distinctes :
Ce sont des antiprotéases polyvalentes telles :

- l'α2 macroglobuline (ANTITHROMBINE II) cofacteur de l'héparine. C'est une des antithrombines progressives dont l'activité est rendue immédiate par l'héparine.

- Une autre α2 globuline dite (ANTITHROMBINE III) également cofacteur de l'héparine et qui semble jouer un certain rôle par sa diminution constante sous traitement oestroprogestatif.

- Une α1 ANTI TRYPSINE.

- Enfin, il semble qu'une certaine partie de la THROMBINE FORMEE au cours de la coagulation soit "absorbée" sur la FIBRE elle-même du caillot (FIBRINE insoluble) = ANTITHROMBINE I.

c) Les différents mécanismes de la coagulation :

A - FORMATION DE LA THROMBINE : voir figure n° 2.

B - FORMATION DU CAILLOT : voir figure n° 3.

Remarques : - la polymérisation de la fibrine peut être inhibée par la présence de diverses molécules :

. produits de dégradation de la FIBRINE par la PLASMINE,

. immunoglobulines anormales.

- Les premières fibres de FIBRINE apparaissent au contact des AGREGATS PLAQUETTAIRES : ce sont les "noeuds" du réseau. Lors de l'AGREGATION plaquettaire irréversible, il y a activation de la THROMBOSTHENINE

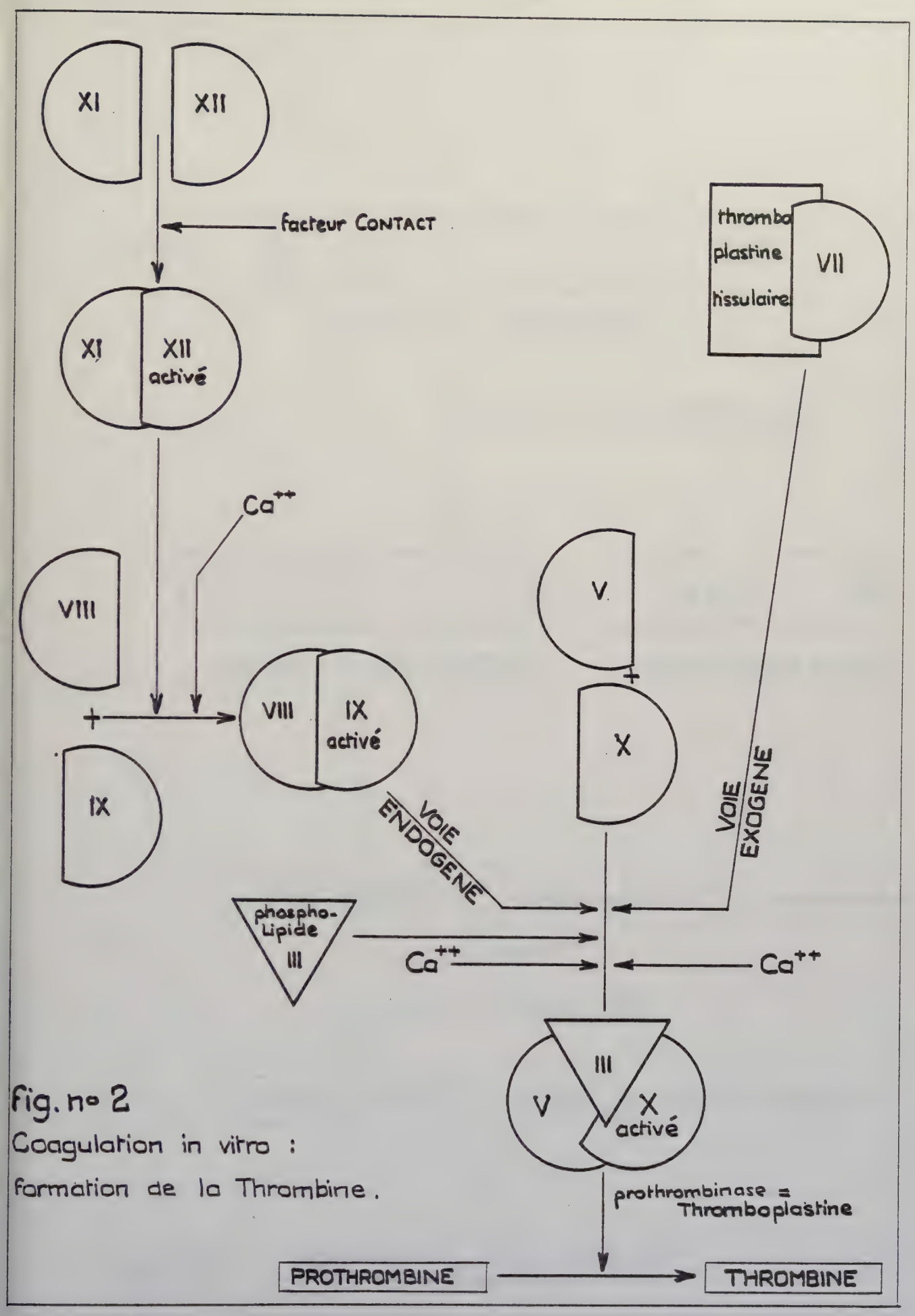


Fig. n° 2
Coagulation in vitro :
formation de la Thrombine.

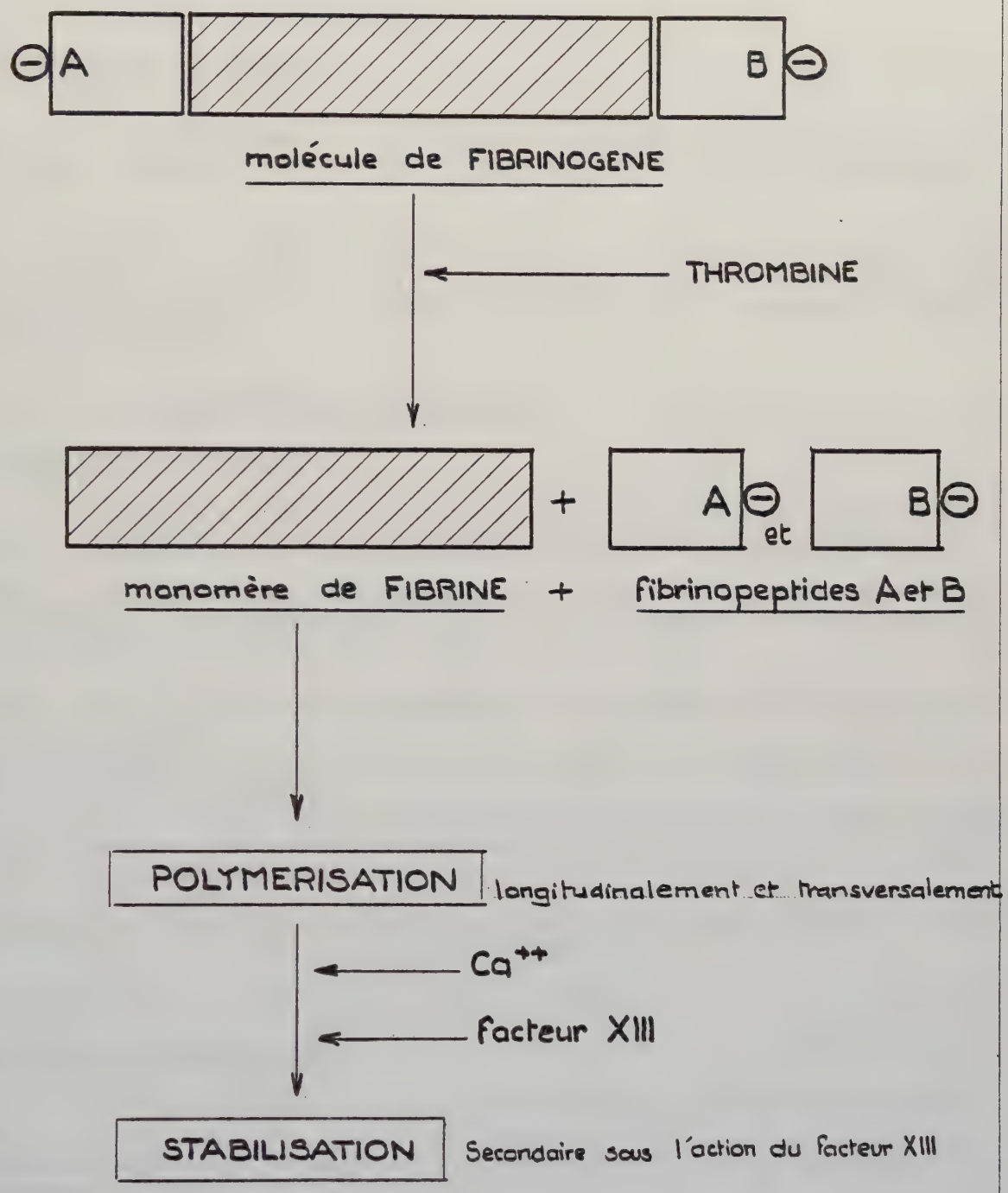


fig n°3 FORMATION DU CAILLOT

plaquettaire qui entraîne la contraction des agrégats et la rétraction du réseau de FIBRINE. (=RETRACTION DU CAILLOT).

C - La PHASE DE DESTRUCTION DU CAILLOT ou FIBRINOLYSE :

Elle sera exposée dans un paragraphe, après la coagulation "in vivo".

2 COAGULATION "IN VIVO" :

Les mécanismes se déroulent différemment, en particulier la distinction entre coagulation extrinsèque et intrinsèque est difficilement appréciable.

Dans les conditions physiologiques, la coagulation est indissociable de l'hémostase primaire. A ce propos, nous allons ouvrir une parenthèse sur l'intervention plaquettaire qui au début de ces réactions de coagulation a une importance très grande.

a) L'INTERVENTION PLAQUETTAIRE :

A - L'ADHESION des plaquettes :

Dans les conditions physiologiques, la première adhésion se fait au niveau des microfibrilles ou de la membrane basale sous-endothéliale.

A remarquer : que l'étude de deux maladies : la maladie de WILLEBRAND et la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE, démontre que l'ADHESION est sous la dépendance du facteur WILLEBRAND et d'un récepteur de ce facteur.

- L'adhésion dépend du degré de POLYMERISATION DU COLLAGENE et des charges positives de la molécule:
  En effet, le blocage des groupements aminés, porteurs de charges négatives diminue l'ADHESION au collagène.
  On a supposé que par mécanisme électrostatique, les plaquettes chargées négativement (à cause de l'acide sialique de leur membrane) adhéraient aux charges positives des groupements aminés de la molécule de collagène.

Les Inhibiteurs de l'ADHESION : - des ANTIHISTAMINIQUES (PROMETAZINE),
- des ANTISEROTONINES

mais utilisés les uns et les autres à très forte dose.

B - MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES :

Après adhésion, les plaquettes subissent des modifications de structure :
On observe des ruptures de la membrane plaquettaire, ainsi qu'un "gonflement" et un réarrangement interne.

C - LIBERATION DE SUBSTANCES PLAQUETTAIRES = RELEASE :

Après l'adhésion et les modifications morphologiques, il se produit une phase de SECRETION rapide qui peut être induite par différents agents (ADP, THROMBINE, ADRENALINE, etc...) et qui n'est pas spécifiquement induite par le collagène.

Certains éléments sont sécrétés :

- de l'ADP
- de la SEROTONINE
- des CATECHOLAMINES (Adrénaline, Noradrénaline)
- une BETA-GLYCURONIDASE
- Sont rendus disponibles également, 3 FACTEURS :
  - . facteur II (protidique)
  - . facteur III (phospholipide)
  - . facteur IV (antihéparinique).

D - AGREGATION des plaquettes :

Elle se produit dès que la phase de sécrétion est terminée.

Cette agrégation est sous l'influence directe de plusieurs éléments qui sont essentiellement : l'ADP, la présence de calcium, des catécholamines (Adrénaline), et de la THROMBINE.

1°/ ROLE DE L'ADENOSINE DIPHOSPHATE = ADP : rôle fondamental.

- Les sources de l'ADP : ADP extrinsèque = le globule rouge.
  ADP intrinsèque = les plaquettes.
  Mais aussi les agents qui produisent indirectement la libération de l'ADP plaquettaire, c'est-à-dire les inducteurs du phénomène de RELEASE : le collagène, la thrombine, l'adrénaline et l'ADP extrinsèque.

- Les INHIBITEURS DE L'AGREGATION PAR l'ADP :

  Inhibiteurs physiologiques :

  . l'ADENOSINE (le plus puissant)
  . l'AMP (seulement après dégradation en adrénosine)
  . la PROSTAGLANDINE (PGE 1)
  . les produits de dégradation du FIBRINOGENE (PDF).

  Inhibiteurs non physiologiques :

  . CHELATEURS du CALCIUM et du MAGNESIUM (EDTA - EGTA)
  . Mono iodo acétate (inhibiteur glycolyse) et CYANURE de POTASSIUM (inhibiteur du cycle de KREBS) qui ne sont inhibiteurs que si associés.
  . Certains anesthésiques locaux
  . PERSANTINE R (inhibiteur des phosphodiestérases) et l'ASPIRINE.

2°/ ROLE DE LA THROMBINE :

La thrombine entraîne un phénomène de RELEASE avec libération d'ADP intrinsèque et agrégation.

- Quelle est l'origine de cette THROMBINE ? : elle est double :
  - Par activation du système INTRINSEQUE : le collagène active le facteur XII (HAGEMAN) et déclenche les réactions de coagulation endogène.
  - Par activation du système EXTRINSEQUE : il y a libération de thromboplastine tissulaire par les G.R. et les tissus éventuellement lésés et formation de petites quantités de thrombine par la voie de la coagulation expogène.
    L'action de la thrombine provoque, en plus de l'agrégation, une série de modifications biochimiques irréversibles.

- A remarquer : que cette formation de thrombine reste toujours un phénomène LOCAL. Dans les conditions physiologiques, l'agrégation et la formation de fibrine demeure un phénomène très localisé ("clou plaquettaire" dans l'hémostase).

3°/ ROLE DE L'ADRENALINE :

L'origine de l'Adrénaline et sa libération des plaquettes, les quantités sont très faibles.

- Aux doses faibles, l'action de l'adrénaline est de potentialiser l'action de la thrombine et de l'ADP.

- A forte dose, elle est capable de provoquer l'agrégation par action directe sur les plaquettes et d'induire le phénomène de RELEASE .

4°/ AUTRES AGENTS AGREGANTS :

On pense qu'ils agissent par libération d'ADP par les plaquettes. Les mieux connus sont :

- certaines enzymes = TRYPSINE.
- Particules de polystyrène entourées de protéines.
- Acides gras saturés à longue chaîne.
- Complexes Antigène - Anticorps.
- Protéines plasmatiques dénaturées par la chaleur.
- Cristaux d'acide urique.
- Certains virus et bactéries.
- Le verre (tube ou sous forme de billes).

b) REMARQUES SUR LA COAGULATION "IN VIVO" :

Le CARACTERE "LOCALISE" de ces PHENOMENES :

Dans les conditions physiologiques : la prothrombine apparaît très tôt après l'adhésion plaquettaire ou l'effraction vasculaire. Mais cette formation reste à la périphérie des plaquettes, car celles-ci absorbent à leur surface lipidique des protéines de coagulation telles que le facteur V et le facteur VIII qui viennent favoriser la transformation de prothrombine plasmatique en THROMBINE. Cette thrombine formée provoque ou favorise la libération de micelles phospholipidiques (facteur III) par les plaquettes, qui vont absorber les facteurs V et VIII et former ainsi des complexes lipoprotéiques enzymatiques responsables de la génération de thrombine au voisinage des plaquettes initialement intéressées.

C'est la nature particulaire de ces complexes qui explique le caractère local de cette réaction (dans les conditions physiologiques).

/C/- *LA FIBRINOLYSE :*

C'est l'ensemble des processus physiologiques qui tendent à solubiliser la FIBRINE (insoluble) sous l'action d'une enzyme : la PLASMINE.

Mode d'action de la PLASMINE :

- Elle hydrolyse des liaisons ARGININE et LYSINE, elle dégrade les esters de l'Arginine et de la lysine.

- Elle attaque non seulement la FIBRINE, mais aussi :

  . le FIBRINOGENE,
  . les facteurs V, VIII,
  . les composants du complément,
  . l'hémoglobine - l'ACTH - le complexe Protamine-Héparine.

- Les produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine :

a) Produits intermédiaires :
Le produit X - le produit Y - Ces 2 fragments ont une action inhibitrice sur la polymérisation de la fibrine donc, ils aggravent les troubles hémorragiques dus à la fibrinolyse elle-même.

b) Produits terminaux :
Au bout de 24 heures on trouve :

- 2 molécules de fragments D et E et des polypeptides de faible poids moléculaire.
  Le fragment D interfère dans la fibrino-formation.
  Le fragment E a une activité antithrombique de type héparine.

- Les ANTI-PLASMINES :

. Anti-plasmines PHYSIOLOGIQUES :

Le sérum et le plasma contiennent un taux d'anti-plasmines supérieur au taux de plasmine disponible.

FLETCHER a estimé l'activité plasminogène à 3,8 Unités/caseine/ml alors que celle des anti-plasmines est à 5,8 Unités/caseine/ml.

Sur le plan chimique, c'est une Alpha 1 globuline.

. Anti-plasmines non physiologiques :

= L'inhibiteur du SOJA = anti-trypsine et anti-plasmine.

= L'inhibiteur de KUNITZ ou pancréatique : anti-plasmine puissante qui est aussi anti-trypsine et anti-chymotrypsine.
Utilisé en thérapeutique dans les fibrinolyses aiguës : (INPROL^{R} - ZYMOFREN^{R}).

IV - B - MODIFICATIONS DE L'EQUILIBRE COAGULOLYTIQUE -

Hypothèses sur la pathogénie des thromboses -

INTRODUCTION -

/A/ - *DEFINITION :*

"On appelle ainsi les ruptures qui peuvent affecter l'équilibre coagulolytique physiologique à la faveur desquelles les mécanismes fibrino-générateurs prennent le pas, de façon aiguë, subaiguë ou chronique, transitoirement ou durablement, sur les mécanismes réactionnels fibrinolytiques qui leur sont normalement opposés".

/B/ - *LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE* traduit une rupture de l'équilibre coagulolytique physiologique dans le sens d'une thrombose, en général localisée à une zone vasculaire (à la limite intéressant une grande partie du réseau capillaire et artériolaire : la C.I.V.D.).

Il se peut que cette rupture se développe sans perturbation notable de l'équilibre coagulolytique général ; elle reste donc, dans ce cas, un accident localisé induit essentiellement par des causes locales que nous évoquerons plus loin (stase - altération de la paroi). Mais fréquemment, ce sont des perturbations dans le sens d'une hypercoagulabilité qui rendent possible la thrombose, lorsque les facteurs locaux sont à eux seuls insuffisants à la formation du caillot.

Nous commençons cette brève étude par l'énoncé de deux lois fondamentales : (selon RABY)

(1) LOI DE POTENTIALISATION

"Un déficit mineur portant sur plusieurs facteurs d'un complexe enzymatique a plus d'effets sur la coagulabilité globale qu'un déficit unique, même très important". On observe le même phénomène avec les hyperactivités.

Exemple : un cas d'hémophilie fruste avec un facteur anti-hémophilique A bas (entre 10 et 20 %) sera bien toléré jusqu'au moment où le sujet, à l'occasion d'une affection hépatique perturbant d'autres facteurs, présentera une complication hémorragique grave par potentialisation de son déficit.

(2) LOI DE SUPPLEANCE :

"L'hyperactivité d'un complexe enzymatique peut compenser plus ou moins l'hypoactivité d'un autre système de la chaîne".

Mais ici, cette affirmation est toute relative car il existe un complexe dominant qui est la THROMBO-PLASTINO-FORMATION.

Exemple : une thrombocytose (facteur III plaquettaire) peut à elle seule entretenir une hypercoagulabilité, même en présence d'un complexe prothrombinique abaissé par des anti-vitamines K.

PATHOGENIE DES THROMBOSES :

/A/ - *LES FACTEURS THROMBOGENES :*

Suivant la triade de VIRCHOW, les facteurs thrombogènes sont de trois ordres :

liés au contenant (vaisseaux)
liés au contenu (sang)
liés aux rapports entre le contenant et le contenu (hémodynamique).

(1) FACTEURS VASCULAIRES :

Les altérations de l'endothélium vasculaire peuvent être d'origine : traumatique, inflammatoire, toxique, infectieuse, nutritionnelle ou allergique.

Elles entraînent :

- la libération de thromboplastine tissulaire et font apparaître des zones mouillables qui produisent :
- l'activation des "facteurs contacts",
- l'agrégation des plaquettes.

(2) FACTEURS SANGUINS :

Ils peuvent être :

- cellulaires : plaquettes, hématies, leucocytes, ayant pour conséquence une augmentation :
  - . soit de l'activité thromboplastique,
  - . soit du rôle mécanique (Sludge) des éléments figurés.
- plasmatiques :
  - . activation pathologiques des facteurs "contact" (facteurs XI et XII),
  - . hyperactivité des facteurs anti-hémophiliques,
  - . hyperfibrinogénémie,
  - . inhibition du processus fibrinolytique (action thrombogène directe).

(3) FACTEURS HEMODYNAMIQUES :

C'est avant tout la STASE en rapport avec une augmentation de l'hématocrite, une hyperviscosité plasmatique, une insuffisance cardiaque, des dilatations vasculaires (varices, anévrysmes), un spasme, une immobilisation qui en ralentissant le débit sanguin sont favorables aux actions enzymatiques de la coagulation.

/B/ - *REMARQUES :*

Isolément, ces facteurs sont en général insuffisants, mais si plusieurs d'entre eux sont réunis par un concours de circonstances, l'accident est inévitable.

Les enzymes dont l'activité se trouve à l'origine des hyperactivités sont pour la plupart, des facteurs du premier stade (thrombo-plastino-formation) comme on peut le penser en considérant la cinétique de la coagulation (voir figure n° 4).

En ce qui concerne la PROTHROMBINE, son taux, n'est pratiquement jamais augmenté. La prothrombine est déjà en excès dans le plasma, si bien qu'une augmentation de ce facteur ne pourrait pas en fait modifier la coagulabilité.

Donc,l'activité de la THROMBINE détermine en définitive les états d'hypo-, d'iso-, d'hypercoagulabilité. Elle est plus sous la dépendance de l'activité des facteurs prothrombo plastiques que de celle de son précurseur direct la PROTHROMBINE.

La THROMBINE active qui hydrolysera le fibrinogène est celle qui subsiste après la neutralisation partielle par les ANTITHROMBINES naturelles.

En résumé de ces quelques remarques, on peut donc penser que l'activité coagulante résulte donc, en dernier ressort, de l'activité thromboplastique qui la favorise et de la puissance inhibitrice des antithrombines qui tend à la déprimer.

LES ETATS D'HYPERCOAGULABILITE :

Nous avons remarqué que la formation du caillot passe par plusieurs stades :

- le premier stade, surtout vasculaire et plaquettaire (hémostase primaire),
- le deuxième stade, plaquettaire et plasmatique détermine la formation de la thrombine et l'élaboration d'une certaine quantité de fibrine (coagulation proprement dite).
- le troisième stade, très important, conditionne la structure du caillot, son organisation, sa valeur hémostatique immédiate grâce aux plaquettes, au facteur XIII et au calcium (temps thrombo-dynamique).

La coagulabilité apparaît donc sous un double aspect :

- un facteur temps,
- un facteur structure,

d'où l'étude des deux types d'hypercoagulabilité : chronométrique et structurale.

/A/ - HYPERCOAGULABILITE CHRONOMETRIQUE :

La tendance au déséquilibre s'exprime par un raccourcissement des temps mesurés :

- raccourcissement du temps de coagulation en tube (T.C)
- raccourcissement des constantes longitudinales du thrombo-élastogramme (r + k).

voir figure n° 4.

Lorsqu'il y a raccourcissement du temps global de la coagulation, il affecte essentiellement la THROMBOPLASTINOFORMATION.

Ceci est logique puisque c'est la thromboplastinoformation qui représente l'étape la plus longue dans la coagulation, donc celle où le raccourcissement aura plus de chance de se produire.

Donc il est normal de penser que ce sont les facteurs qui participent à la thromboplastinoformation dans son ensemble, qui portent la responsabilité de l'aspect chronométrique de l'hypercoagulabilité.

En définitive, cette forme d'hypercoagulabilité est due à la production d'un excès de thrombine, activité résultante d'un potentiel thromboplastique exagéré.

Pour résumer, les facteurs "thrombogènes" qui participent à l'hypercoagulabilité chronométrique sont :

- Extraits tissulaires (thromboplastines)
- Facteurs "contacts" (facteurs XI et XII)
- Plaquettes (facteur III)
- Peptidases (enzymes protéolytiques)
- Antithrombines.

/B/ - HYPERCOAGULABILITE STRUCTURALE :

L'aspect structural réside dans la façon selon laquelle s'effectue la polymérisation des monomères de fibrine, la synérèse des fibres définitives,

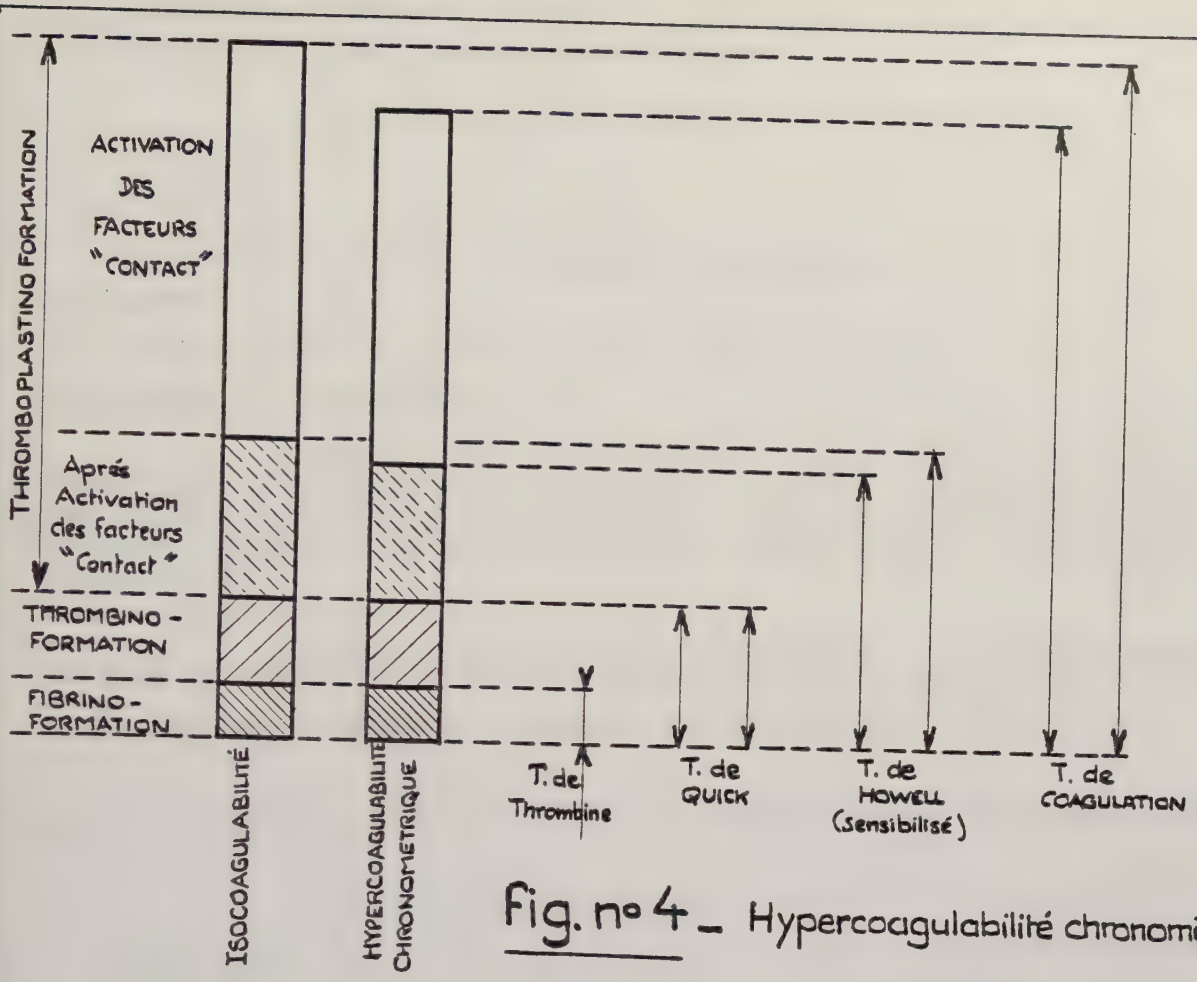


Fig. n° 4 – Hypercoagulabilité chronométrique

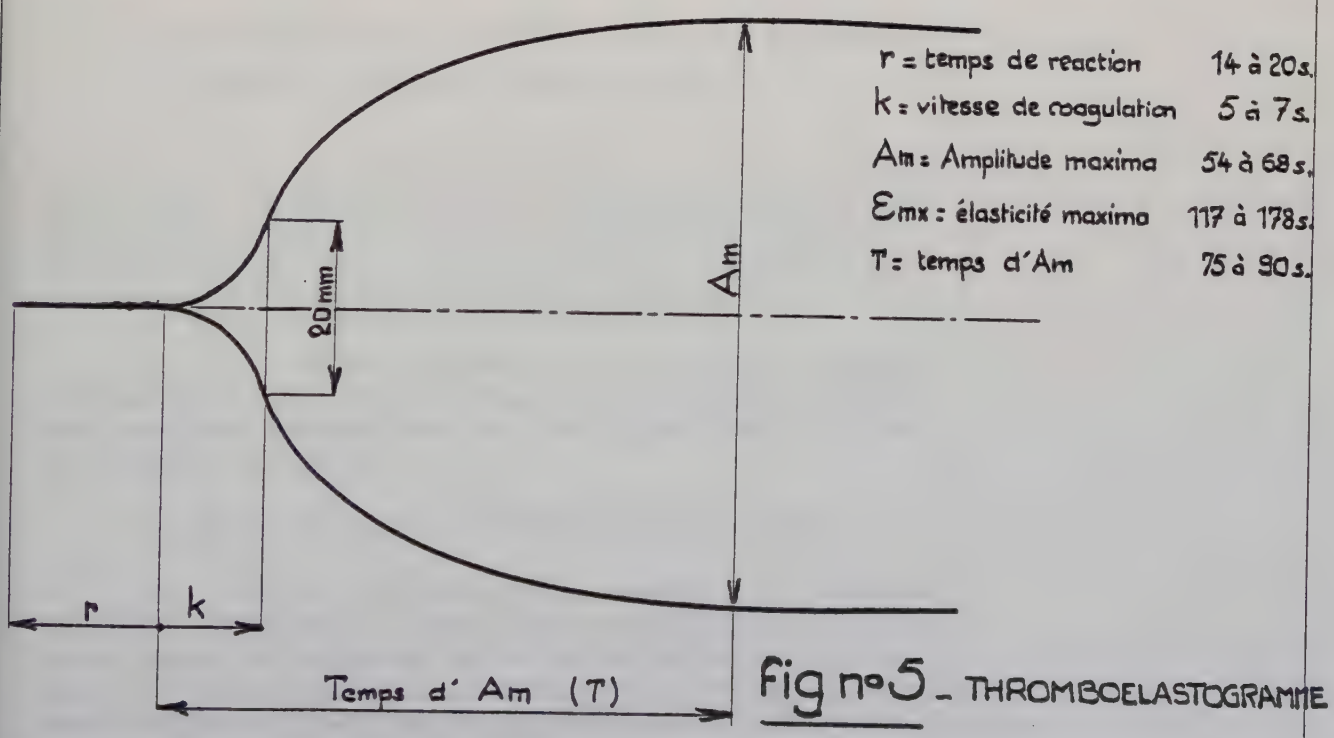


Fig n° 5 – THROMBOELASTOGRAMME

leurs rétractions, définissant ainsi la qualité hémostatique du caillot et sa résistance ultérieure aux enzymes protéolytiques.

A ce processus participent des facteurs qui sont :

- le FIBRINOGENE,
- les PLAQUETTES,
- le FACTEUR STABILISANT de la FIBRINE (facteur XIII),
- le CALCIUM,
- des ENZYMES PROTEOLYTIQUES (trypsine - plasmine),
- DIMINUTION de l'HEMATOCRITE :

En effet, une hypercoagulabilité structurale peut révéler ou être aggravée par un déséquilibre volumique entre la phase liquide et la phase cellulaire du sang : diminution de l'hématocrite. Chez le vieillard en particulier, une anémie associée à une hyperfibrinogénie peut provoquer un tel état d'hypercoagulabilité.

Classiquement, la seule exploration de ce type d'hypercoagulabilité doit se faire par thrombo-élestographie (TEG) sur sang total décalcifié :

le paramètre structural est définit par le rapport : $\frac{Emx}{k} = IPT$

qui représente l'indice de potentiel thrombodynamique (voir figure n° 5), chez les sujets normaux :

l'IPT varie entre 6 et 10.

il y a hypercoagulabilité si $\geqslant 12$

hypocoagulabilité si $\leqslant 5$.

IV - C - ACTION DES CONTRACEPTIFS ORAUX SUR LA COAGULATION : PRINCIPALES MODIFICATIONS INDUITES -

De nombreuses études ont été entreprises dans le dessein de mettre en évidence des modifications biologiques entraînées par les contraceptifs oraux et plus particulièrement, des modifications susceptibles de favoriser des accidents thrombo-emboliques.

Avant d'aborder les troubles concernant l'hémostase et la coagulation, il faut rappeler brièvement quelques observations sur les hyperlipémies et sur la viscosité sanguine.

/A/ - *ACTION SUR LE METABOLISME LIPIDIQUE :*

Le problème est de connaître la relation entre les contraceptifs oraux et le métabolisme lipidique et aussi la relation entre les perturbations lipidiques et l'augmentation du risque d'accidents vasculaires. Cette double relation est assez difficile à prouver et certains auteurs ont tenté de l'affirmer.

leurs rétractions, définissant ainsi la qualité hémostatique du caillot et sa résistance ultérieure aux enzymes protéolytiques.

A ce processus participent des facteurs qui sont :

- le FIBRINOGENE,
- les PLAQUETTES,
- le FACTEUR STABILISANT de la FIBRINE (facteur XIII),
- le CALCIUM,
- des ENZYMES PROTEOLYTIQUES (trypsine - plasmine),
- DIMINUTION de l'HEMATOCRITE :

En effet, une hypercoagulabilité structurale peut révéler ou être aggravée par un déséquilibre volumique entre la phase liquide et la phase cellulaire du sang : diminution de l'hématocrite. Chez le vieillard en particulier, une anémie associée à une hyperfibrinogénie peut provoquer un tel état d'hypercoagulabilité.

Classiquement, la seule exploration de ce type d'hypercoagulabilité doit se faire par thrombo-élestographie (TEG) sur sang total décalcifié :

le paramètre structural est définit par le rapport : $\frac{Emx}{k} = IPT$

qui représente l'indice de potentiel thrombodynamique (voir figure n° 5), chez les sujets normaux :

l'IPT varie entre 6 et 10.

il y a hypercoagulabilité si $\geqslant 12$

hypocoagulabilité si $\leqslant 5$.

IV - C - ACTION DES CONTRACEPTIFS ORAUX SUR LA COAGULATION : PRINCIPALES MODIFICATIONS INDUITES -

De nombreuses études ont été entreprises dans le dessein de mettre en évidence des modifications biologiques entraînées par les contraceptifs oraux et plus particulièrement, des modifications susceptibles de favoriser des accidents thrombo-emboliques.

Avant d'aborder les troubles concernant l'hémostase et la coagulation, il faut rappeler brièvement quelques observations sur les hyperlipémies et sur la viscosité sanguine.

/A/ - *ACTION SUR LE METABOLISME LIPIDIQUE :*

Le problème est de connaître la relation entre les contraceptifs oraux et le métabolisme lipidique et aussi la relation entre les perturbations lipidiques et l'augmentation du risque d'accidents vasculaires. Cette double relation est assez difficile à prouver et certains auteurs ont tenté de l'affirmer.

Nous considérons donc les deux points suivants :

1°/ ACTION DES CONTRACEPTIFS ORAUX SUR LES LIPIDES/:

Plusieurs travaux montrent que :

1969 : WYNN - DOAR - MILLS - STOKES -

1971 : SCHENKER - PINSON - POLISHUK -

1973 : RAMON et ALVAREZ - JAHED - SPITALNY -

(A) - L'augmentation des lipides sanguins au cours de la prise d'oestroprogestatifs est à rapprocher de celle observée pendant le dernier trimestre de la grossesse. Mais elle diffère à deux points de vue :

* Sur le plan quantitatif : elle est moins importante que pendant la grossesse.
* Sur le plan qualitatif : elle porte surtout sur les TRIGLYCERIDES. Le cholestérol est peu ou pas modifié.

(B) - Des observations faites par STOKES et WYNN prouvent que la composition de l'oestroprogestatif intervient :

1971 : STOKES - WYNN -

* L'augmentation des TRIGLYCERIDES dépend essentiellement de l'OESTROGENE.
* L'augmentation du CHOLESTEROL dépendrait du PROGESTATIF.

(C) - Des travaux faits par J.L. DEGENNES et son équipe : G. TURPIN et J.J. MENAGE montrent mieux les variations des lipides sanguins sous oestroprogestatifs : et nous résumons brièvement leurs observations :

1973 : TURPIN - MENAGE -

a) Bref rappel physiologique :

Dans le plasma, les lipides sont liés à des protéines : les LIPOPROTEINES.
Chez le sujet normal :

- à jeun, il en existe 2 types :
  . ALPHA lipoprotéines (ou HDL)
  . BETA lipoprotéines (ou LDH) courtes ou légères.
- en période post-prandiale : 2 autres :
  . CHYLOMICRONS
  . LIPOMICRONS (ou pré bêta LP ou VHDL).

De la composition de ces lipoprotéines, on retiendra essentiellement que : les ALPHA et BETA lipoprotéines transportent surtout le CHOLESTEROL et des PHOSPHOLIPIDES :

ALPHA lipoprotéines (HDL) =	17 %	23 %
BETA lipoprotéines (LDL) =	46 %	23 %.

Les LIPOMICRONS transportent surtout les TRIGLYCERIDES ENDOGENES (53 %) qui sont synthétisés par le foie.
Les CHYLOMICRONS transportent surtout les TRIGLYCERIDES EXOGENES (85 %) dérivés des graines alimentaires.
Dans les modifications du taux de CHOLESTEROL total ou des TRIGLYCERIDES ne sont en fait que le reflet de modifications survenues sur les lipoprotéines.

b) Action des contraceptifs sur les TRIGLYCERIDES :

b-1- Chez un sujet normal : il y a une augmentation modérée des triglycérides mais le taux ne dépasse pas 1,50 g.
Elles s'accompagnent d'une augmentation des lipomicrons (pré bêta lipoprotéines ou VHDL) et d'une augmentation des bêta lipoprotéines lourdes.

1969 : HAZZARD - SPIGER - BAGDADE - BIERMAN -

Cette augmentation des triglycérides semble être directement due au seul composé oestrogénique et à sa dose.

Par ailleurs, la PHLA (Post heparin lipolytic Activity) ou activité lipoprotéine lipase est diminuée chez de nombreuses femmes normales prenant la "pilule" et ceci semble du au seul composé oestrogénique, (ceci a été retrouvé chez les femmes enceintes pendant le dernier trimestre de la grossesse et chez les femmes soumises à un traitement oestrogénique parentéral).

FABIAN et coll.

b-2- Chez des sujets porteurs d'une anomalie lipidique héréditaire :

Les oestrogènes et les contraceptifs oraux peuvent augmenter les triglycérides d'une façon importante :
chez les patientes porteuses d'une Hyperglycéridémie endogène pré-existante ;
chez des porteuses d'une hyperglycéridémie de type V (hyperglycéridémie majeure à la fois exogène et endogène, donc dépendante des graisses alimentaires et des hydrates de carbone).

Des fluctuations des triglycérides et de la PHLA ont été également observées dans le type IV (hyperglycéridémie majeure endogène dépendante des glucides, de l'alcool ou d'une surcharge pléthorique) et dans l'hyperlipidémie mixte de type III ou II + IV.

J.L. DEGENNES - TURPIN - TRUFFERT -

Par contre, il n'a pas été étudié de cas concernant les hyperlipidémies de type I.
Et les sujets ayant une hypercholestérolémie essentielle (type II de FREDRICKSON) ne modifient pas leur triglycérides ni leur cholestérol.

b-3- En considérant les PROGESTATIFS

Contrairement aux oestrogènes, les progestatifs diminuent le taux des triglycérides chez les sujets normaux et hyperglycéridémiques, et augmentent la PHLA, donc améliorent l'épuration des triglycérides.

1972 : GLUECK - SCHEEL - FISHBACK - STEINER -

c) Action des contraceptifs oraux sur le CHOLESTEROL total :

Etude de STOKES et WYNN sur 676 femmes :

1973 : STOKES - WYNN -

Ils trouvent une augmentation significative, mais discrète du cholestérol et concluent :

. les pilules riches en oestrogènes entraînent des élévations importantes en triglycérides.

. les pilules riches en progestatifs donnent des valeurs élevées de cholestérol total.

d) Action sur les PHOSPHOLIPIDES :

Une étude montre leur augmentation : modification de la concentration des différents phospholipides dans les lipoprotéines avec augmentation de la CEPHALINE et de la LECITHINE et baisse de la LYSOLECITHINE.

1972 : GUSTAFSON - SVANBORG -

e) Interprétation pathogénique (selon TURPIN - MENAGE).

Les contraceptifs oraux sont responsables d'une élévation du taux de l'INSULINE qui pourrait être responsable d'une stimulation de la lipogénèse hépatique. De même, il peut y avoir des modifications des hormones telles la thyroxine, le cortisol et la STH.

Les ALPHA et BETA lipoprotéines contiennent davantage de protéines sous contraceptifs oraux : on peut donc logiquement penser que ces produits augmentent la synthèse des apoprotéines hépatiques.

f) En résumé de ce travail de TURPIN et MENAGE :

* chez la femme normale :

- les OESTROGENES : induisent une augmentation très limitée du taux des triglycérides avec abaissement de l'activité lipolytique post-héparine (P.H.L.A.) alors que le CHOLESTEROL est peu ou pas modifié.

- les PROGESTATIFS : ont une action inverse : ils stimulent la P.H.L.A., diminuent le taux des triglycérides et élèvent de façon modérée le CHOLESTEROL.

* chez le sujet prédisposé :

Dans les états d'hyperlipidémie héréditaire, les oestrogènes viennent majorer les triglycérides au cours des hyperlipidémies de types III, IV, V et probablement I.

D - Pour terminer, nous citerons un travail de W.N. SPELLACY qui observe :

1974 : William N. SPELLACY (metabolic effets of oral contraceptives).

a) En ce qui concerne le CHOLESTEROL, les ACIDES GRAS LIBRES et les PHOSPHOLIPIDES :

- L'oestrogène et le contraceptif oral n'appa-

raissent pas affecter le taux de cholestérol total mais ceci est variable et certains progestagènes peuvent augmenter modérément les concentrations en cholestérol total,

1971 : STOKES - WYNN -

- Aucune variation significative du taux des acides gras libres et des phospholipides n'a été observée avec l'usage des contraceptifs oraux.

1972 : OSMAN - TOPPOZADA - GHANEM - GUERGIS -

b) En ce qui concerne les TRIGLYCERIDES : Etude prospective :

Des taux de triglycérides plasmatiques à jeun ont été mesurés chez 338 femmes avant et après 6 mois de prise soit d'oestrogènes, soit de progestérones, soit d'oestro-progestatifs, soit d'usage de contraception mécanique (dispositif intra-utérin).

Les changements dans les taux de triglycérides plasmatiques sont portés sur un diagramme (voir W.N. SPELLACY - 1974).

l'altération se produit rapidement : au bout d'un mois et elle est généralement réversible après l'arrêt des stéroïdes.

c) Interprétations : les mécanismes pathogéniques : selon SPELLACY.

- On a primitivement suggéré que l'action des C.O. se faisait en augmentant l'insuline plasmatique qui à son tour venait stimuler la production de triglycérides au niveau du foie. Mais l'expérimentation a montré qu'il n'y avait pas de corrélation entre les changements des taux de triglycérides et les taux basaux d'insuline plasmatique.

1973 : SPELLACY - BUIH - BIRK - CABAL -

- Des études portant sur la destruction des triglycérides : en utilisant de l'héparine comme activateur de la lipoprotéine lipase (ou P.H.L.A.) endothéliale ont essayé d'apprécier une baisse de cette activité sous contraceptifs oraux. Mais en utilisant une dose plus importante d'héparine, la réponse lipoprotéine lipase devient similaire chez les témoins et chez les femmes sous contraceptifs oraux.

1972 : HAZZARD - NOTTER - SPIGER - BIERMAN -

- De plus, des épreuves de charge orale en graisse chez des femmes normales sous C.O. ont démontré que le taux des lipides disponibles plasmatiques est normal.

d) En résumé de ce travail de SPELLACY :

Les contraceptifs oraux oestrogéniques agissent probablement directement sur le FOIE en stimulant la synthèse des apoprotéines. L'insuline n'est certainement pas responsable de ces altérations et les mécanismes de destruction et d'épuration des triglycérides semblent normaux.

2°/ACTION DES PERTURBATIONS LIPIDIQUES SUR L'AUGMENTATION DU RISQUE D'ACCIDENTS/ /VASCULAIRES = IMPORTANCE CLINIQUE/

La relation entre l'augmentation des lipides sanguins et l'augmentation du risque thrombo-embolique a été évoquée par J.L. DE GENNES depuis 1966.

1970 : De GENNES - TURPIN - TRUFFERT -

Il a mis l'accent sur le rôle REVELATEUR d'anomalies lipidiques latentes joué par les contraceptifs oraux.

Découverte en 1966 pour la première fois d'un cas d'hyperlipidémie familiale ayant contribué à la survenue d'une thrombose aiguë de la carotide gauche chez une femme de 27 ans.

* Depuis, une analyse de 35 cas a été menée par la même équipe :

  → Sur 25 de ces cas, des anomalies lipidiques permanentes (même après arrêt de la pilule) : dans la majorité d'entre elles (85 %), il s'agissait d'une hyperlipidémie de type MIXTE : type III ou bien II + IV ou bien IIb.

* Par ailleurs, 24 cas d'hyperlipidémies familiales ont supporté plusieurs années, sans intolérance, ni accident vasculaire, le traitement par oestroprogestatifs. Après identification, il s'agit à 85 % d'hypercholestérolémie essentielle (type II de FREDRICKSON).

Sans conclure que ce type d'hypercholestérolémie essentielle ne prédispose pas aux accidents vasculaires de la pilule (car il existe quelques exceptions), il convient de reconnaître que le risque est moins fréquent que dans l'hyperlipidémie de type MIXTE.

En dehors de ce cadre de femmes prédisposées aux hyperlipidémies et chez qui le risque d'accidents paraît incontestable, la majorité des femmes normales prenant des contraceptifs oraux peuvent présenter des effets athérogéniques à long terme, mais à ce jour, aucune étude épidémiologique assez importante prouvant qu'un risque d'accidents vasculaires indiscutables secondaires à une perturbation des lipides plasmatiques, n'a été menée.

/B/ - *ACTION SUR LA VISCOSITE :*

1°) ARONSON a fait une intéressante étude sur la viscosité et l'hématocrite.

1971 : ARONSON - MAGORA - SCHENKER - (effect of oral contraceptives on blood viscosity)

L'étude de viscosité a été faite par un appareil de BROOFIELD. L'étude porte sur 47 femmes de 19 à 30 ans :

- 25 d'entre elles reçurent une pilule SEQUENTIELLE (NOGEST^R) contenant :

  Ethinyl-Estradiol = 0,075 mg du 5è au 19ème jour,
  Medroxyprogestérone = 5mg associé à l'Ethinyl Estradiol du 20è au 24ème jour du cycle.

- 22 femmes reçurent une pilule COMBINEE (GYNOVLAR^R) contenant :

  Ethinyl-Estradiol = 0,050 mg
  Acétate de Norethistérone = 3 mg
  du 5è au 24è jour du cycle.

- Résultats :

  * chez 39 des 47 femmes et chez 12 femmes témoins, la viscosité et l'hématocrite n'ont pas montré de changement statistiquement significatif.

  * chez 8 patientes dont 5 du groupe séquentiel et 3 du groupe combiné , la viscosité et l'hématocrite augmentèrent significativement (17 % environ du total des femmes traitées).

  * chez une femme, il y eut des signes cliniques de thrombose des veines et l'on a du interrompre le traitement.

  * Lorsqu'il y a accroissement, il débute après 2 cycles pour se stabiliser à une valeur maximale après 5 à 6 cycles.

2°) Une étude du CRYOFIBRINOGENE : — 1970 : PINDYCK - LICHTMANN - KOHL.

Il y a une augmentation du cryofibrinogène dans 25,6 % des cas chez les femmes prenant des contraceptifs oraux.

3°) Une idée a été émise par OSKI et coll. comme quoi la viscosité peut être augmentée du fait d'une perte de l'élasticité de la membrane érythrocytaire : — 1972 : OSKI - LUBIN - BUCHERT.

Ces auteurs ont étudié la FILTRABILITE des globules rouges.
Cette étude a porté sur 34 femmes recevant une pilule contenant : 0,050 mg d'Ethinyl-Estradiol
et 0,100 mg de Mestranol

* Résultats : il y a une diminution de la filtrabilité dès les premiers jours des traitements.

4°) En revanche, DUROCHER et coll. n'ont pas trouvé de modification de l'élasticité de la membrane érythrocytaire pendant la prise d'oestro-progestatifs. (A la différence de ce que l'on voit durant la grossesse). — 1975 : DUROCHER - WEIR - LUNBLAD - PATOW - CONRAD.

Nous abordons quelques travaux portant sur l'hémostase primaire où interviennent les vaisseaux et les plaquettes.

/C/ - *ACTION SUR LE VAISSEAU :*

On a démontré l'existence d'anomalies de la paroi des vaisseaux sous contraception orale sans que l'on puisse affirmer si elles sont primitives ou secondaires aux thromboses :

- En 1970, NELSON et coll. ont décrit des anomalies histologiques des veines et des artères chez 20 femmes décédées de thrombo-embolisme au cours d'un traitement par contraceptifs oraux.

1970 : NELSON - MANIOK - TAYLOR -

- En 1970, IREY et coll. ont repris ces observations. Ces lésions se situent au niveau de l'INTIMA et de la MEDIA :
Ces auteurs ont pensé que c'est l'hyperplasie de l'endothélium et de l'intima, due aux oestroprogestatifs, qui est responsable des thromboses.
Cette prolifération étant en rapport avec la dose de stéroïdes reçus.
Mais ces études sont incomplètes car il manque bien sur deux autres études :

1970 : IREY - MANION - TAYLOR -

. une étude de la paroi des vaisseaux chez des femmes ne prenant pas de contraceptifs oraux mais présentant des thromboses.

. une étude de la paroi des vaisseaux chez des femmes prenant des contraceptifs oraux mais décédant d'une autre affection que le thrombo-embolisme.

- Par la technique de leuco-concentration d'HERBEVAL, GAYNOR et coll. ont recherché des cellules endothéliales desquamées de la paroi dans la circulation, mais les résultats sont peu probants : Ils ont mis en évidence un nombre élevé de cellules desquamées circulantes chez certaines femmes mais ils en ont trouvées également chez des femmes ne prenant pas de traitement oestroprogestatif.

1970 : GAYNOR - BOUVIER - SPAET -

- En 1964, GOODRICH avait déjà remarqué une distensibilité veineuse anormale sous contraceptifs oraux (à rapprocher des phénomènes présents pendant la grossesse).

1964 : GOODRICH -

- En 1973, D. REINHAREZ fait une étude rétrospective intéressante concernant la pathologie veineuse survenant sous contraceptifs oraux :
Il remarque tout d'abord, que les conditions hormonales réalisées par la contraception orale rappellent celles de la grossesse naturelle et il en étudie le parallèlisme.

1973 : D. REINHAREZ -

On admet habituellement que c'est la PROGESTERONE qui altère les parois veineuses en neutralisant l'hormone hypophysaire eximotrice, mais ceci a été contreversé et on incrimine également les oestrogènes.

Des théories actuelles ont tendance à situer le problème dans les modifications de l'ACTOMYOSINE qui est à la base de la contractilité des LEIOMYOCITES des parois veineuses et des canaux anastomotiques

et dont l'activité diminue dans les cas de déséquilibre oestrogéno-lutéinique.

Or, pendant la grossesse et la prise de contraceptifs oraux, il se produit une baisse de l'activité hypophysaire et un déséquilibre oestrogéno-lutéinique.

L'étude de D. REINHAREZ porte sur plusieurs années et considère uniquement une pathologie spécialisée de phlébologie.
En 1968 : il relève 140 cas avec un pourcentage d'aggravation (complications vasculaires) de 85 %.

En 1971 : il relève 273 cas : avec 62 % de répercussions vasculaires ; 5 % de thromboses superficielles, 32 % de varices, 5 % d'oedèmes, 20 % de troubles fonctionnels.

En 1973 : sur 2 ans, il relève 780 cas nouveaux avec seulement 47 % de répercussions vasculaires : dont 2 % de thromboses superficielles, 25 % de varices, 5 % d'oedèmes, 15 % de troubles fonctionnels.

En commentaire à cette étude, on remarque :

- l'âge maximum se situe entre 20 et 40 ans.
- Au-delà de 40 ans, le retentissement vasculaire est maximum.
- Le pourcentage d'aggravations veineuses a constamment diminué parce que les produits sont moins nocifs et il y a une meilleure connaissance de contre-indication.

/D/ - *ACTION SUR LES PLAQUETTES SANGUINES :*

(1) LEUR NOMBRE

En général, tous les travaux tendent à prouver que leur nombre n'est pas modifié.

1963 : PEPPER - LINDSAY.
1967 : BELLER - PORGES.
1967 : NILSON - KULLANDER.
1969 : CONARD - DOUMENC - PROST - ROZEMBAUM - SALOMON - SAMANA - SORIA.
1970 : HOWIE - MALLINSON - PRENTICE.
1970 : HORNE - NICOL.
1971 : ZUCK - BERGIN - RAYMOND - DWYRE - CORBY.
1972 : METTLER - SELCHOW -
1973 : SANDERSON - DELAMORE.

(2) LEURS FONCTIONS

Les résultats sont DISCORDANTS.

A - L'ADHESION :

Elle est NORMALE pour certains auteurs.	1969 : CONARD - DOUMENC - PROST - ROZEMBAUM - SALOMON - SAMANA - SORIA.
(par méthode de BREDDIN)	1972 : METTLER - SELCHOW -
(par méthode de WEIGHT)	1967 : NILSON - KULLANDER 1976 : STROLIN- BENEDETTI GUTTY.
Elle est AUGMENTEE pour d'autres :	
(par méthode de WRIGHT)	1965 : CASPARY - PEBERDY
. ADAMS et coll. constatent une adhésivité plaquettaire augmentée associée à une réduction de l'activité lipolytique post-héparine, mais sans que les auteurs trouvent une relation directe entre les deux effets.	1970 : ADAMS - MITCHELL - SOPPITT. 1971 : ZUCK - BERGIN - RAYMOND - DWYRE - CORBY.

B - L'AGREGATION :

Elle n'est pas modifiée pour certains.	
. In vitro, l'addition d'oestrogène ou de progestatif à du plasma, n'entraîne pas de modification de l'agrégation.	1974 : ALTMAN - TABOADA - ZIELINSKY. 1969 : CONARD - DOUMENC - PROST - ROZEMBAUM - SALOMON - SAMANA - SORIA. 1971 : KAKKAR - NICOLAIDES FIELD - FLUTE - WESSLER - YIN.
Mais ici, les résultats semblent plus concordants car beaucoup ont trouvé une AUGMENTATION de l'agrégation :	1973 : ZAHAVI - DREYFUSS - KALEF - SOFERMAN.
POLLER et METTLER ont étudié l'agrégation par deux méthodes différentes : il en résulte que les modifications sont identiques et ne semblent pas dépendre du contraceptif.	1969 : POLLER - PRIEST - THOMPSON
Une autre étude faite avec les progestagènes seuls révèle une élévation plus tardive du taux de certains facteurs plasmatiques (facteurs VII et X) qu'avec les oestroprogestatifs, cette élévation étant parallèle à une augmentation de l'agrégabilité plaquettaire également associée à de minimes modifications des constantes r et k au thromboélastogramme.	1971 : POLLER - THOMPSON - THOMAS - WRAY.
Une élévation de l'agrégation a été retrouvée par méthode de BREDDIN par METTLER.	1972 : METTLER - SELCHOW.
L'agrégabilité des thrombocytes est accrue par les oestrogènes chez l'homme et chez la femme, également par le Diéthylstiboestrol chez l'homme. Il	1968 : ELKELES - HAMPTON - MITCHELL. 1970 : HAMPTON J.R.

semblerait que les modifications plaquettaires soient liées à des désordres des facteurs plasmatiques.

Les différentes méthodes utilisées sont :

Agrégation sur lame,

Méthode néphélométrique (mesure de la variation de densité optique d'un plasma riche en plaquettes : PRP après addition d'agent agrégant).

Méthode de CHANDLER : vitesse de formation d'un agrégat plaquettaire dans un tube plastique circulaire (ici, la thrombine joue un rôle important, donc ceci reflète plus une accélération de la coagulation elle-même).

L'hyperagrégabilité peut être mise en évidence aussi par la méthode de FILTRATION SELECTIVE. — 1973 : SANDERSON J.H. DELAMORE

Les contraceptifs augmentent l'activité du facteur 3 plaquettaire : — 1973 : LECOMPTE F. RENAUD S.

les oestroprogestatifs peuvent provoquer des anomalies des thrombocytes et une altération des lipides plasmatiques telles qu'on les observe au cours des maladies artérielles. Les auteurs ont étudié la migration électrophorétiques des plaquettes : l'interprétation de l'anomalie observée est cependant incertaine : elle pourrait être en rapport avec un trouble des LECITHINES du groupe des lipoprotéines (sous l'influence d'une enzyme, cette lécithine est convertie en lysolécithine qui affecte le comportement plaquettaire). — 1968 : BOLTON - HAMPTON - MITCHELL - 1970 : HAMPTON J.R.

Une étude de l'activité lipolytique après héparine a été faite par ADAMS et coll. — 1970 : ADAMS - MITCHELL - SOPPITT.

Ils constatent une réduction de l'activité lipolytique post-héparine associée à une augmentation de l'adhésivité plaquettaire, un mois après la prise d'oestroprogestatifs. Mais la relation entre ces deux effets n'est pas clairement démontrée.

Une étude biochimique a été faite par BRIGG : sous oestroprogestatifs, il existe une activation des lysosomes avec une augmentation de la concentration plasmatique en SEROTONINE qui augmenterait le risque de thrombose. — 1973 : BRIGG M.

EN RESUME : En ce qui concerne les plaquettes, le nombre ne paraît pas être modifié pour les fonctions : les résultats sont discordants à cause des différentes méthodes d'adhésion et d'agrégation qui sont difficiles à standardiser.
Il se trouve que c'est la méthode de CHANDLER qui est le plus souvent augmentée (induite par la thrombine) et les variations de la mobilité électrophorétique des plaquettes semblent liées aux lipides plasmatiques et non aux plaquettes elles-mêmes.

On doit souligner l'importance des modifications du facteur III plaquettaire qui se situe à la charnière entre le métabolisme lipidique et les fonctions de coagulation. Tout trouble des lipides pouvant de ce — 1973 : LECOMPTE et RENAUD

/E/ - ACTION SUR LA COAGULATION :

L'état d'hypercoagulabilité peut résulter comme nous l'avons vu précédemment d'un déséquilibre entre le système de coagulation et le système fibrinolytique.

Selon VON KAULLA K.N. qui résume l'influence des anticonceptionnels oraux à base d'oestrogènes sur l'activité de composantes du système de coagulation et du système fibrinolytique sous forme de tableau :

SYSTEME de COAGULATION	SYSTEME FIBRINOLYTIQUE
FIBRINOGENE - ↗	FIBRINE Soluble ↗
PROTHROMBINE - ↗	Pouvoir AGREGATION plaquettaire - ↗
Facteur V - ↗	Activité ANTI-THROMBINE III - ↘
Facteur VII - ↗	PLASMINOGENE - ↗
Facteur VIII - ↗	ANTIPLASMINE ↗
Facteur IX - ↗	Activateur PLASMINOGENE (de la paroi veineuse) - ↘
Facteur X - ↗	

(Selon VON KAULLA K.N.)

Toutefois, il existe de nombreuses discordances dans les diverses études et nous envisagerons ces modifications en considérant dans le système de coagulation les paragraphes suivants :

1°/ Augmentation de la vitesse de coagulation (par mesure de la coagulation globale).

2°/ Augmentation de certains facteurs de la coagulation.

3°/ Diminution des inhibiteurs de la coagulation.

Nous considérerons la FIBRINOLYSE dans un autre chapitre (F).

(1) MODIFICATIONS DE LA VITESSE DE COAGULATION

La mesure de la coagulation globale peut se faire par diverses méthodes :

- Temps de coagulation en tubes plastiques.
- Consommation de prothrombine.
- Temps de céphaline avec ou sans Kaolin.
- Thromboélastogramme (TEG).
- Tests de génération de thromboplastine ou de thrombine.

1969 : DUGDALE - MASI.

* En 1969, DUGDALE et MASI constatent qu'il existe une tendance à l'hypercoagulabilité en considérant les différents tests décrits et avec différentes drogues contenant un oestrogène. Ils soulignent que sous progestatifs seuls, il n'y a pas de modification de la coagulabilité globale après 3 mois. Le pourcentage de cette hypercoagulabilité est estimé par ces auteurs à

25 % des sujets prenant un traitement à court terme et à 35 % pour un traitement à long terme.

* Une accélération de la GENERATION de THROMBINE est retrouvée par différents auteurs :

1967 : BRAKMAN - ALBRECHTSEN - ASTRUP.
1971 : ZUCK - BERGIN - RAYMOND - DWYRE.

Pour VON KAULLA : "c'est le temps de formation de la thrombine que nous estimons être l'épreuve la plus sensible servant à la découverte d'une tendance à une hypercoagulabilité".

1971 : VON KAULLA - DROEGEMUELLER - AOKI.
1976 : VON KAULLA K.N.

* Un raccourcissement du temps de céphaline - Kaolin démontré par :

1963 : EGEBERG - OWREN
1967 : NILSSON - KULLANDER
1967 : BRAKMAN - ALBRECHTSEN - ASTRUP.
1968 : POLLER - TABIOWO - THOMPSON -
1970 : HOWIE-MALLINSION-PRENTICE-HORNE-NICOL.
1971 : POLLER - THOMPSON - THOMAS - WRAY
1974 : GJØNNAESS - FAGERHOL.

* Vitesse de coagulation plus rapide si on juge le RACCOURCISSEMENT de la constante r + k retrouvée pour certains :

1971 : POLLER - THOMPSON THOMAS - WRAY.
1971 : VON KAULLA E. DROEGEMUELLER - AOKI - VON KAULLA K.N. -
1973 : FISCH - FREEDMAN PELLEGRIN.
1975 : FISH - FREEDMAN.

Bien que cette constante ne soit pas augmentée pour d'autres :

1969 : AMBRUS - NISWANDER-COUREY - WAMSTEKER-MINK.
1972 : METTLER - SELCHOW.
1973 : SIRO - MISZ - BAZSO.

(2) MODIFICATION DES FACTEURS DE LA COAGULATION :

1) Facteur I = Taux du FIBRINOGENE :

Certains auteurs ont rapporté une augmentation du taux du fibrinogène, surtout après des doses élevées ainsi que des pilules contenant 150 µg de MESTRANOL.

1967 : NILSSON - KULLANDER.
1967 : BELLER - PORGES.

Mais d'autres n'observent pas de modification après oestrogène seul ou bien progestatif seul. Ainsi, avec des doses plus faibles d'oestroprogestatif, l'augmentation n'est pas ou peu significative.

1967 : BRAKMAN - ALBRECHTSEN - ASTRUP.
1969 : POLLER - PRIEST - THOMSON - TABIOWO.
1970 : HOWIE - MALLINSON PRENTICE - HORNE - NICOL.
1971 : VON KAULLA E. DROEGEMUELLER - VON KAULLA K.N.
1974 : GJØNNAESS - FAGERHOL.

L'étude des DERIVES du FIBRINOGENE est plus récente.

PINDYCK et coll. ont mis en évidence ces dérivés chez 25,6 % des sujets sous contraceptifs oraux, alors qu'ils ne sont présents que chez 7,16 % des sujets témoins.

1970 : PINDYCK - LICHTMAN - KOHL.

Grâce à une méthode chromatographique, FLETCHER et coll. ont pu mettre en évidence des DERIVES DU FIBRINOGENE DE HAUT POIDS MOLECULAIRE.

1971 : ALKJAERSIG - FLETCHER - BURNSTEIN.

Ils sont 5 FOIS PLUS FREQUENTS chez les femmes sous contraceptifs oraux.

1972 : FLETCHER - ALKJAERSIG - O'BRIEN.

Ces dérivés sont retrouvés également chez des malades présentant des thromboses veineuses post-opératoires confirmées. Ils seraient donc témoins d'une tendance aux thromboses.

Ils sont à rapprocher de la FIBRINE soluble objectivée par PILGERAM et collaborateurs (à l'aide de glycine éthylester marquée au Carbone 14).

1974 : PILGERAM - ELLISON - VON DEM BUSSCHE.
1974 : CARVALHO - VAILLANCOURT - CABRALLESS-COLMAN.

2) Le Facteur II = (Prothrombine)
Le Facteur V = (proaccélérine).

Ces variations sont difficiles à apprécier car elles sont mesurées simultanément avec d'autres facteurs. Cependant, d'après certains auteurs, elles paraissent être élevées sous C.O.

1967 : BRACKMAN - ALBRECHTSEN - ASTRUP
1967 : NILSSON - KULLANDER.
1968 : SISE H.

Actuellement, on peut dire que le facteur II est peu ou pas modifié significativement par le traitement oestroprogestatif ainsi que la facteur V.

1969 : AMBRUS - NISWANDER - COUREY - WAMSTEKER-MINK.

Par contre, d'autres facteurs sont augmentés et en particulier :

3) Le Facteur VII = (Proconvertine) dont l'augmentation paraît faire l'unanimité des chercheurs

1963 : EGEBERG - OWREN -
1964 : BREHM -
1965 : HOUGIE - RUTHERFORD-BANKS - COBURN.

Par contre, sous progestatif seul, il ne paraît pas être augmenté (avant 1970).

1967 : BELLER - PORGES.

Mais une étude plus récente (1971) faite par POLLER et coll. montre qu'en utilisant des progestogènes seuls, on remarque une élévation du facteur VII plus tardive qu'avec des oestro-progestatifs.

1967 : BRAKMAN - ALBRECHTSEN - ASTRUP.
1967 : NILSSON - KULLANDER.

Il existe en outre une activation fréquente du facteur VII in vitro lorsque le plasma est conservé pendant 48 heures à + 4 degrés.

1968 : POLLER - TABIOWO - THOMPSON.
1971 : POLLER - THOMPSON - THOMAS - WRAY.

Anomalie observée par →
chez 9 % de témoins,
chez 46 % de femmes sous C.O.,
chez 95 % de femmes enceintes.

1974 : GJØNNAESS - FAGERHOL.

L'activation du facteur VII par le froid reflète certainement l'action de la Kallikreine sur le facteur VII et pourrait indiquer un état "d'hypercoagulabilité". (Elle n'a lieu qu'à basse température car les inhibiteurs plasmatiques de la Kallikreine sont alors inactifs).

4) Le Facteur VIII (Antihémophilique A)

Tout d'abord, on a signalé une augmentation de son activité, surtout avec de fortes doses d'oestrogènes.

1963 : EGEBERG - OWREN -
1967 : NILSSON - KULLANDER.

Mais ces mêmes auteurs (NILSSON) et d'autres montrent qu'en définitive, ces variations sont inconstantes (seulement 25 % des cas retrouvés par DUGDALE et MASI) et que les oestroprogestatifs plus faiblement dosés n'entraînent pas d'augmentation significative du facteur VIII chez les femmes normales, ou même celles conductrices d'hémophilie ou atteintes de maladie de WILLEBRAND (qui présentent un déficit en facteur VIII).

1969 : DUGDALE - MASI.
1968 : OWEN - THOMSON - BOWIE - DIDISHEIM SPITTELL.
1968 : SISE H.

5) Les Facteurs IX (Antihémophilique B) et XI (PTA)

Le facteur IX a été étudié plus rarement et il paraît ne pas être augmenté mais il existe des discordances :

1967 : NILSSON - KULLANDER.

- MINK qui a utilisé des produits séquentiels après 3 et 9 mois, observe une augmentation du facteur IX.
- Alors que ELDER, utilisant d'autres produits ne retrouve pas cet effet.

1974 : MINK - COUREY - NISWANDER.
1971 : ELDER - HAKIM.

Le facteur XI ne paraît pas être augmenté.

1963 : EGEBERG - OWREN -
1964 : RUTHERFORD - HOUGIE - BANKS - COBURN.
1968 : SISE H.

6) Le Facteur X (f. STUART)

De nombreux travaux prouvent que son activité est augmentée sous l'action des oestroprogestatifs.

1967 : BRAKMAN - ALBRECHTSEN - ASTRUP.

C'est un des facteurs les plus fréquemment trouvés augmentés (après le facteur VII).

1968 : SISE H.
1968 : POLLER - TABIOWO - THOMPSON.

Par contre, sous progestatif seul, le facteur X n'est pas modifié.

1969 : AMBRUS - NISWANDER COUREY - WAMSTEKER MINK.

Une étude plus récente faite avec des progestogènes seuls révèle une élévation du facteur X plus tardive qu'avec des oestroprogestatifs.

1971 : POLLER - THOMPSON THOMAS -WRAY -

(3) MODIFICATIONS DES INHIBITEURS DE LA COAGULATION :

DIMINUTION DE L'ANTITHROMBINE III :

C'est un inhibiteur physiologique de la coagulation. L'antithrombine physiologique et progressive neutralise la thrombine qui pourrait apparaître dans le sang circulant et donc constitue un mécanisme naturel contre la coagulation intra-vasculaire.

Elle a été rendue responsable de phlébites et d'embolies pulmonaires observées chez des malades qui ont un déficit congénital en antithrombine.

Une réduction de son activité ou sa déficience totale ne signifie pas forcément qu'une coagulation intra-vasculaire doit avoir lieu mais que celle-ci se produit toutefois plus facilement quand d'autres facteurs apparaissent (tels que lésion de la paroi vasculaire ou stase, ou bien hyperagrégabilité plaquettaire).

De nombreux travaux ont démontré la baisse de ce cofacteur héparinique :
Au cours de la contraception orale, une telle diminution a déjà été signalée par BREHM en 1964.
Confirmée un an plus tard par EGEBERG qui signale le cas d'une famille dont plusieurs membres avaient présenté des accidents thrombo-emboliques fréquents et une antithrombine III diminuée.

1964 : BREHM.
1965 : EGEBERG.

Depuis, de nombreux auteurs ont publié et en particulier :

- Une étude en 1969 de CONARD et collaborateurs mais sans faire de distinction entre les oestroprogestatifs et qui montrait une très nette diminution de l'antithrombine III.

1969 : CONARD - DOUMENC PROST - ROZEMBAUM SALOMON - SAMANA SORIA.

1970 : VON KAULLA E. VON KAULLA K.N.
1970 : PETERSON - KRULL FINLEY.

- ABILDGAARD a réussi à isoler l'antithrombine III sous forme purifiée et a préparé un anti-sérum spécifique permettant la détermination immuno-chimique de l'antithrombine III.
  Il a comparé "l'activité antithrombine progressive" d'un plasma défibriné avec le dosage immunochimique des 3 inhibiteurs de la thrombine :
  Antithrombine III - α_2 macroglobuline - α_1 anti-trypsine, et il démontre qu'il existe seulement une corré-

1970 : FAGERHOL - ABILDGAARD.

lation entre l'activité antithrombine et la concentration en antithrombine III.

- Une étude similaire sera reprise en 1973 par MARCEL et WARNIEZ. Etude sur 22 femmes de 20 à 34 ans prenant les C.O. et 20 femmes témoins n'en prenant pas. Le but étant de confirmer la chute de l'antithrombine progressive et de rechercher le substrat protéique de cette activité à l'aide de dosages en immunodiffusion radiale selon MANCINI, de l'α_2 macroglobuline, de l'α_1 anti-trypsine et d'une α_2 globuline de PM = 65.000 (antithrombine III). Les résultats sont les suivants :

  . l'α_2 macroglobuline ne varie guère :
  (341 mg % pour une normale de 317 mg %).

  . l'α_1 anti-trypsine s'élève significativement :
  (364 mg % pour une normale de 280 mg %).

  . l'α_2 globuline dite antithrombine III est significativement abaissée :
  (16,1 mg % pour une normale de 21,5 mg %).

  Il semble donc que l'α_2 globuline dite anti-thrombine III joue sinon un rôle unique, au moins un rôle majeur.

1973 : MARCEL GA - C. WARNIEZ - SABATIER - CASPAR.

- 2ème étude en 1973 faite par CONARD et collaborateurs. Etude portant sur 79 femmes.
  groupe I = témoins 79 femmes
  groupe II = 19 femmes recevant de 75 à 150 µg d'oestrogènes.
  groupe III= 60 femmes recevant 50 µg d'oestrogènes

1973 : CONARD - SALOMON SAMANA.

Résultats = voir graphiques : figure n° 6.

1ère remarque :

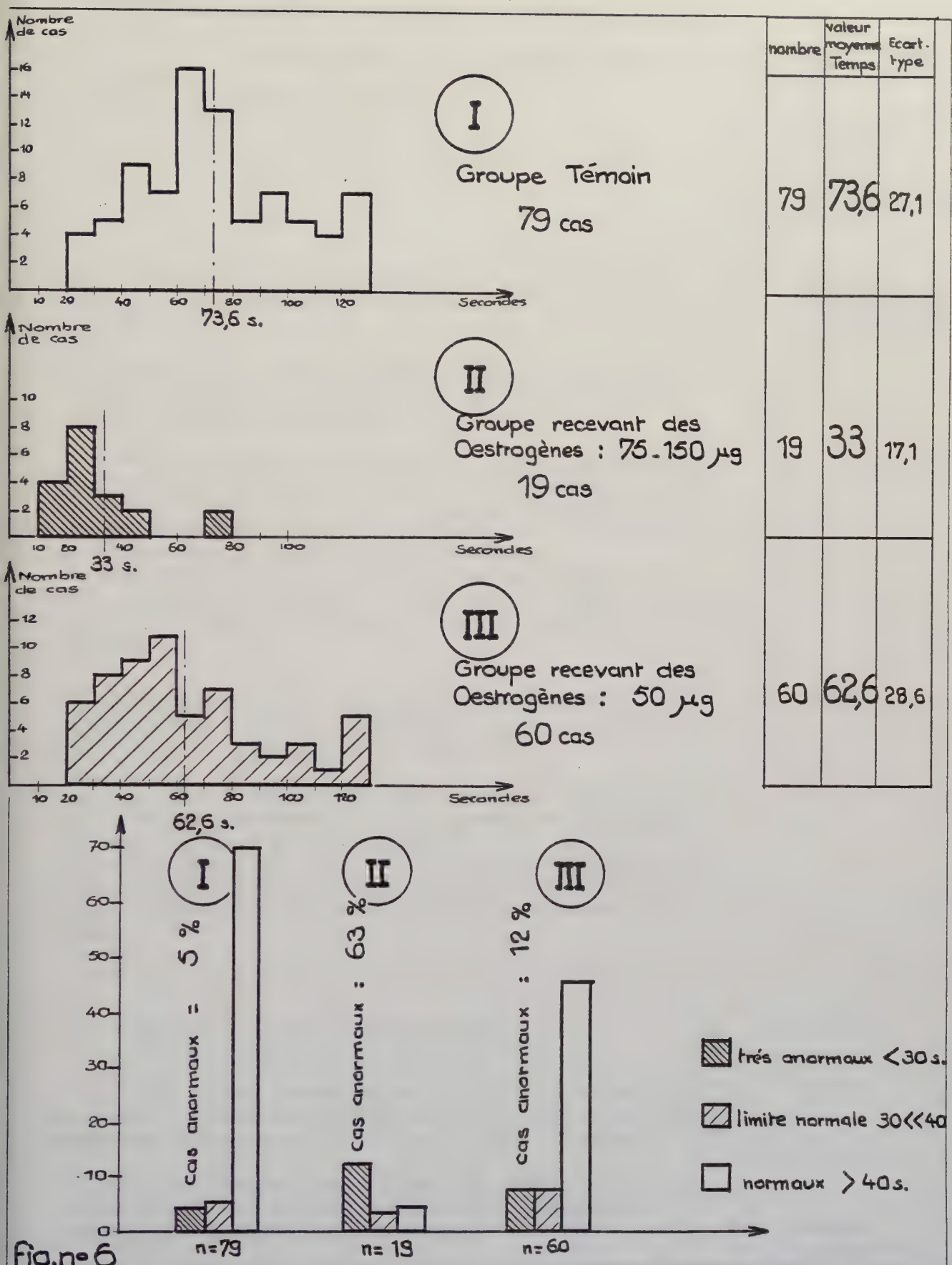
Il semble donc que la baisse de la fréquence des temps d'antithrombine III soit en rapport avec la dose d'oestrogène administrée.
La diminution de l'antithrombine III est donc établie et elle est fonction de la dose d'oestrogène reçue.
(Une étude statistique portant sur le risque de thrombose avait été faite par INMAN en 1970 et qui montrait qu'il existe une CORRELATION entre la dose d'oestrogène et le risque de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire).

2ème remarque :

La confrontation des résultats sur plasma et sérum montre que la diminution est plus importante dans le sérum, indiquant une CONSOMMATION ACCRUE de l'inhibiteur en rapport certainement avec la génération accrue de thrombine, plutôt qu'une synthèse insuffisante.

1976 : ARKWRIGHT S. (Thèse Paris).

Ainsi, la diminution de l'activité antithrombine III du sérum constituerait un signe INDIRECT d'HYPERCOAGULABILITE. (A remarquer, en faveur de cette hypothèse, une diminution d'antithrombine III a été



	nombre	valeur moyenne Temps	Ecart-type
I	79	73,6	27,1
II	19	33	17,1
III	60	62,6	28,6

Fig.n° 6

Variations de l'antithrombine III chez les femmes sous contraception orale.

d'apres J. CONARD - Y. SALOMON - M. SAMAMA -

observée au cours des coagulations intra-vasculaires).

D'autres études ont été menées, citons par exemple :
qui montre les mêmes modifications.

1973 : HOWIE - PRENTICE - NICOL -
1974 : BALL - Mc KEE
1974 : GJØNAESS - FAGERHOL -
1974 : WESSLER.
1975 : GREIG - NOTELOWITZ
1975 : HEDLIN

- Pour terminer, citons une étude faite par VON KAULLA et coll. qui depuis 1964 travaillent sur cette antithrombine III :

1975 : VON KAULLA E. DROEGEMUELLER - VON KAULLA K.N.

La diminution de l'activité antithrombine III induite par des oestrogènes (contraceptifs oraux et Premarin) est représentée à la figure n° 7.

Lorsque l'on cesse le traitement, il faut deux semaines environ avant de revenir à des valeurs normales.
Selon VON KAULLA K.N. : il se produirait parallèlement à une diminution de l'antithrombine III, une réduction d'un mécanisme protégeant de la thrombose.
Ce même effet peut expliquer que chez des femmes traitées par des oestrogènes, il se produit un amoindrissement de la réponse à de faibles doses d'héparine (WESSLER).

- Il est également à remarquer que la diminution de l'antithrombine III est généralement précoce : elle apparaît dès le 3ème mois et ne varie pas.

D'autre part, bien que l'oestrogène soit le principal responsable, on doit considérer également la nature et la dose du progestatif.
(cf. VON KAULA : où l'étude montre des modifications plus importantes de l'antithrombine III pour l'association oestrogène-progestatif par rapport à l'oestrogène seul).

/F/ - *ACTION SUR LA FIBRINOLYSE :*

Une diminution de l'activité fibrinolytique pourrait entraîner la persistance de thrombi qui sont normalement éliminés par la fibrinolyse physiologique.

- En fait, les observations faites sous contraceptifs oraux montrent qu'il existe plutôt une augmentation modérée de l'activité fibrinolytique :

1967 : BRAKMAN - ALBRECHTSEN.
1972 : BICK - THOMPSON
1973 : J. CONARD - SAMANA SALOMON.
1975 : HEDLIN.

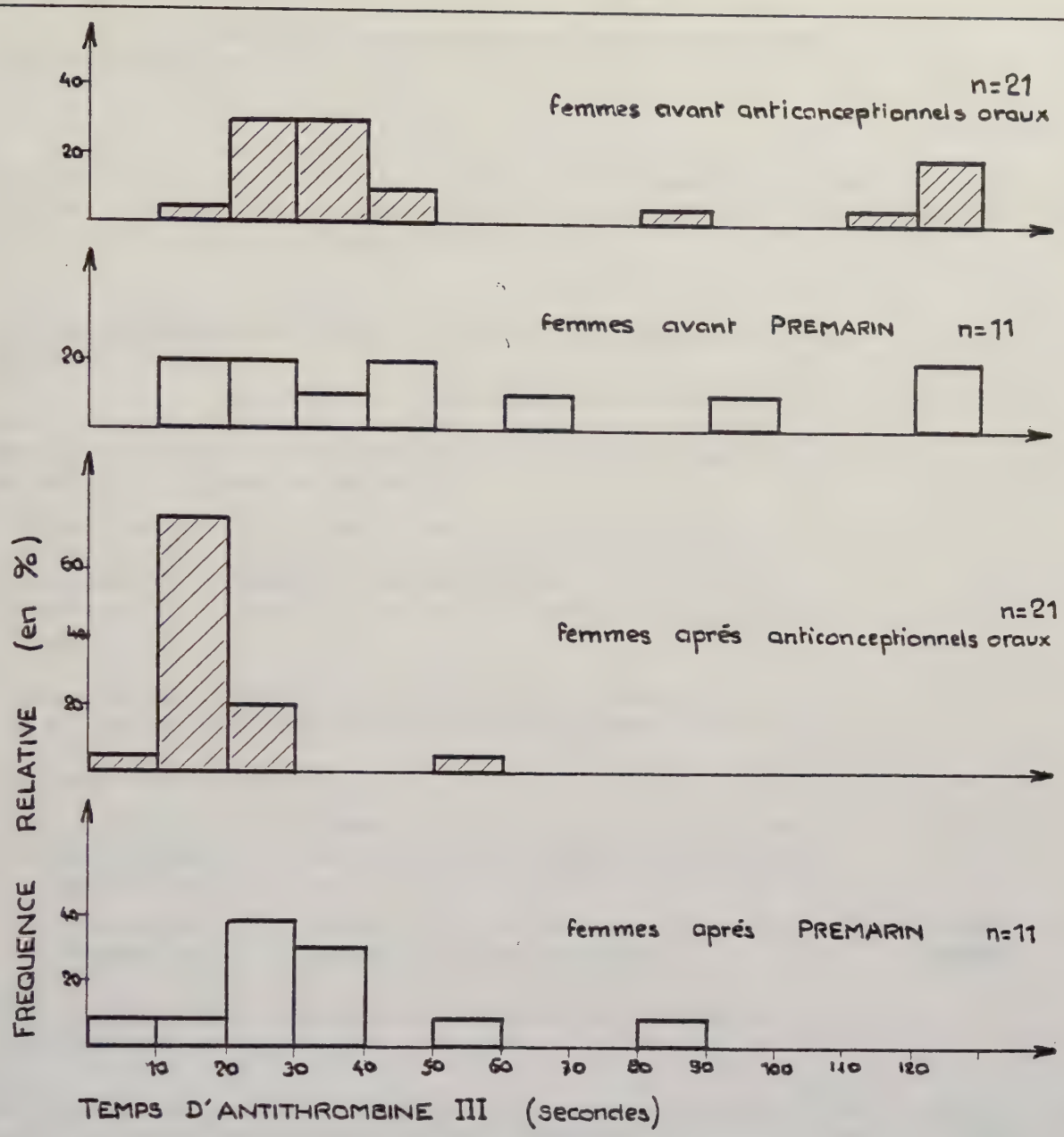


fig.n°7

DISTRIBUTION DE LA FREQUENCE DES TEMPS D'A.T. III (en secondes) chez onze femmes à la ménopause, avant et 21 jours aprés une dose quotidienne de 1,25 mg de PREMARIN (colonnes blanches), comparée à celle chez vingt et une femmes avant et aprés 20 jours de prise d'anticonceptionnels oraux (teneur en oestrogènes : 80 µg de MESTRANOL (colonnes hachurées).

On remarque la diminution considérable des temps d'antithrombine III aprés administration d'anticonceptionnels oraux, de même que l'effet du PREMARIN, moins prononcé mais analogue.

(D'aprés E. von KAULLA, W. DROEGEMUELLER, K.N. von KAULLA. Amer. J. obstet. gynec. 1975, 122, 688 —)

Une telle augmentation n'est toutefois pas retrouvée par tous les auteurs :

1967 : BELLER - PORGES.
1967 : NILSSON - KULLANDER.

Ces résultats de toute façon sont à différencier de ceux observés au cours de la GROSSESSE, où l'on voit une diminution importante et constante de la fibrinolyse lors du troisième trimestre.

1971 : ASTEDT et coll.
1973 : MARCEL - WARNIEZ.

- L'HYPERFIBRINOLYSE PROVOQUEE par la STASE VEINEUSE a été également étudiée :

Ceci consiste à maintenir une stase veineuse pendant 10 minutes, à l'aide d'un brassard de tension gonflé à une valeur intermédiaire entre la pression minimale et la pression maximale :

. normalement : après stase, l'activité fibrinolytique augmente, par libération des activateurs de la paroi vasculaire. Le temps de lyse du caillot (normalement supérieur à 3 heures) se raccourcit à moins de 30 minutes).

. Chez certains sujets prédisposés aux thromboses, il n'existe pas d'activation fibrinolytique après stase.

. 2 études ont été faites :

* Pour NILSSON, la réponse est normale chez les 13 femmes étudiées (sous pilule) (donc augmentation de l'activité fibrinolytique).

1967 : NILSSON - KULLANDER.

* Pour CONARD et collaborateurs, réponse normale chez 9 femmes sur 10, une seule réponse anormale.

1972 : CONARD - CIAVARELLA SAMANA.

. A noter que cette réponse est très diminuée en fin de grossesse.

- Par contre, le taux de PLASMINOGENE (précurseur plasmatique de la plasmine) EST TRES SOUVENT AUGMENTE, même quand l'activité fibrinolytique n'est pas modifiée.

1967 : BELLER - PORGES -
1967 : NILSSON - KULLANDER
1970 : HOWIE - MALLINSON PRENTICE - HORNE - NICOL.
1974 : GJØNNAESS - FAGERHOL.
1975 HEDLIN -
1975 : VON KAULLA E. DROEGEMUELLER. VON KAULLA K.N.
1976 : CONARD - BOUSSER SAMANA.

. VON KAULLA K.N. : "On est en droit de penser que les oestrogènes accroissent le taux de plasminogène, mais le taux d'antiplasmine semble aussi augmenter".
Les oestrogènes favoriseraient la libération de la paroi veineuse d'un activateur du plasminogène (procédé histochimique). Mais comme il se produit également une augmentation des inhibiteurs (antiplasmine) ; l'activité fibrinolytique globale est donc le résultat de cet équilibre.

Actuellement, on peut dire que l'activité fibrinolytique ne paraît pas être diminuée au cours de la contraception orale, à la différence de ce qui est observé en fin de grossesse.

V - ETUDE CLINIQUE ET PRESENTATION DES DOSSIERS

V - A - LE DIAGNOSTIC D'EMBOLIE PULMONAIRE -
Difficultés et examens à pratiquer -

Définition : C'est l'oblitération brutale d'une artère pulmonaire ou de ses branches par un caillot sanguin provenant de la circulation systémique.

Nous envisagerons les embolies cruoriques (à l'exception des embolies gazeuses, graisseuses ou septiques).

Le problème diagnostique :

Le diagnostic de l'embolie pulmonaire repose sur un ensemble de signes : circonstances étiologiques - tableau clinique - signes radiologiques - électrocardiographiques, scintigraphiques, d'exploration fonctionnelle respiratoire et d'exploration hémodynamique .

Nous exposerons ces différents éléments et nous discuterons de leur fréquence et de leur valeur relative dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire.

Le diagnostic positif repose sur :

/1/ - DES CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES :

a) L'origine des embols :

Les PHLEBITES PERIPHERIQUES représentent la presque totalité des points de départ des embols avec embolie pulmonaire.
surtout phlébothromboses des membres inférieurs et du pelvis mais aussi dans d'autres territoires veineux.
Plus rarement, une cardiopathie peut engendrer des thromboses intra-cardiaques (auricule ou oreillette droite).
L'existence d'une phlébite en évolution doit faire penser immédiatement à l'embolie pulmonaire devant une douleur thoracique aiguë.

b) Les différentes étiologies :

1°) Embolies pulmonaires d'origine médicale :

Elle représente environ la moitié des embolies pulmonaires.

- les cardiopathies le plus fréquemment surtout avec insuffisance cardiaque,
- les états cancéreux,
- les états infectieux sévères,
- les hémopathies : polyglobulie et anémies.
- cancers iatrogènes : emploi de corticoïdes et ACTH,
  : diurétiques mercuriels,
  : emploi de contraceptifs oraux.

2°) Embolies pulmonaires d'origine chirurgicale :

- surtout interventions chirurgicales abdominales et sur le petit bassin (splénectomie - gastrectomie - hystérectomie - hernies - prostatectomie).

3°) Embolies pulmonaires d'origine obstétricale :

Le risque embolique au cours de la grossesse est 7 fois plus élevé que chez les femmes non enceintes, en âge de procréer (MASSEY).

Rappelons mais à fréquence plus réduite les risques d'embolies et de phlébothrombose dues à un état hyperoestrogénique artificiel provoqué par la pilule.

/2/ - UN TABLEAU CLINIQUE EVOCATEUR :

1°/ SCHEMA CLINIQUE CLASSIQUE :

Cliniquement, nous décrirons l'aspect de l'embolie pulmonaire avec infarctus pulmonaire (signes pulmonaires) et retentissement cardiaque :

A - Les signes fonctionnels :

- Au premier plan : la DOULEUR thoracique violente d'installation brutale renforcée par l'inspiration et la toux.
- Accompagnée de signes secondaires :
  . une DYSPNEE (polypnée superficielle)
  . une TACHYCARDIE
  . une ANGOISSE extrême
  . parfois émission de CRACHATS NOIRATRES (jus de pruneau)
  . une élévation thermique fréquente, modérée, faisant éventuellement évoquer un syndrome infectieux pulmonaire.

B - Les signes PHYSIQUES :

- Les signes d'examen pulmonaire sont très souvent négatifs. Mais on observe parfois :
  . un silence respiratoire
  . un syndrome physique d'épanchement pleural
  . un syndrome de condensation parenchymateuse non évocateur.
- Les signes d'examen cardio-vasculaire qui montrent parfois l'existence précoce d'une insuffisance cardiaque droite (coeur pulmonaire aigu) :
  . TACHYCARDIE régulière (sinusale)
  . parfois signe de HARZER (battements cardiaques de l'épigastre)
  . GALOP XYPHOÏDIEN, éclat de B_2 au foyer pulmonaire ou frottement péricardique.
  . parfois baisse de la tension artérielle systémique
  . ou signes d'insuffisance cardiaque droite avec
    Turgescence des jugulaires,
    hépatomégalie douloureuse et reflux hépato-jugulaire.

C - Les signes RADIOLOGIQUES :

Le cliché radiographique pulmonaire peut apporter quelques arguments en faveur du diagnostic d'embolie pulmonaire :

- Le signe de WESTERMARK : hyperclarté parenchymateuse localisée avec dilatation de l'artère pulmonaire en regard : il est très rarement trouvé.

- Le plus souvent, on peut noter une opacité siègeant dans le lobe inférieur et pratiquement toujours à distance du hile.

- Certains aspects sont très caractéristiques mais très rarement trouvés :
  - opacité en bande sous la scissure,
  - opacité à forme ronde ou en forme de raquette sous-pleurale externe,
  - opacité comblant la languette parenchymateuse postérieure.

- Par contre, dans 1/3 des cas, s'y associe une REACTION PLEURALE radiologique même quelques fois très abondante.

- On peut trouver rarement une SURELEVATION de l'HEMI-DIAPHRAGME du côté de l'embolie (signe de ZWEIFFEL).

- Parfois on peut constater aussi des anomalies morphologiques de l'artère pulmonaire (dilatation d'une branche ou image d'amputation initiale).

Ces signes sont très souvent focalisés unilatéraux, mais ils ne font pas oublier la relative fréquence des infarctus bilatéraux.

D - Les signes électrocardiographiques :

- On peut voir des E.C.G. normaux, ce qui n'élimine pas le diagnostic si d'autres signes le font évoquer.

- Les signes classiques de MAC GINN et WHITE :
  - aspect S_1 Q_3
  - négativation de l'onde T en V_1 V_2 V_3 (parfois Vu)
  - déplacement de la zone transitionnelle vers la gauche.

A ces signes de première importance peuvent s'y ajouter :

- un bloc de branche droit incomplet ou complet
- sous décalage de ST en D_1 D_2 VL
- sus décalage de ST en D_3 VR VF
- parfois des ondes P pulmonaires (auriculaires).
- comme trouble du rythme on ne voit en général qu'une tachycardie sinusale.

Tous ces signes prennent leur importance que si la notion d'inexistence antérieure est certaine ou connue.

2°/ LES FORMES CLINIQUES DE L'EMBOLIE PULMONAIRE :

Le tableau clinique qui vient d'être évoqué ne correspond pas en général à la majorité des revues cliniques, ce n'est que l'exposé des différents symptômes qui peuvent se voir. En fait, selon l'importance du territoire touché, on peut distinguer :

A - L'EMBOLIE pulmonaire de moyenne importance avec infarctus :

où les formes pneumologiques sont les plus riches. Cet aspect est en général le plus courant et le plus fréquemment diagnostiqué.

Ici on peut retrouver les principaux signes fonctionnels et physiques pulmonaires :

- la douleur avant tout ainsi que l'angoisse, la dyspnée et l'élévation thermique différée, parfois l'expectoration hémoptoïque.

- sur le plan physique, on peut rechercher une matité et faire un examen soigneux des veines périphériques à la recherche de signes de thrombose latente.

- Les signes cardiaques sont pourvus et se limitent le plus souvent à une tachycardie sinusale, l'E.C.G. étant le plus souvent normal.

Mais l'examen radiographique est ici très important et peut faire souvent le diagnostic :

- les signes en rapport avec l'infarcissement :
  Comme déjà vu, ils siègent dans la majorité des cas, au niveau des lobes inférieurs, et l'opacité est en général à distance du hile. Différents aspects peuvent se voir, que nous avons déjà évoqués.
  L'épanchement pleural est présent dans un tiers des cas.

- Les signes indépendants de l'infarctus sont :
  . des images de dilatation de branche de l'artère pulmonaire ou bien image d'arrêt (sténose),
  . l'hyperclarté parenchymateuse restant un signe important et rare. (WESTERMARK).

B - <u>L'EMBOLIE pulmonaire grave avec coeur pulmonaire aigu</u> :

C'est la forme cardiologique de l'embolie pulmonaire.

- Viennent au premier plan : la douleur angoissante avec polypnée et cyanose, tachycardie élevée.

- Bien souvent et rapidement sont associés des signes de surcharge du coeur droit avec tension des veines jugulaires et hépatomégalie douloureuse avec reflux hépato-jugulaire.

- Rarement, on perçoit d'autres signes tels que galop droit, frottement péricardique ou dédoublement de B_2.

- Par contre, on peut voir s'installer rapidement des signes de collapsus cardiovasculaire avec

  Hypotension artérielle s'accentuant, pouls filants, hyperthermie et oligoanurie.

- L'électrocardiogramme prend ici sa valeur avec les signes déjà décrits selon le schéma de Mac GINN et WHITE :

  modification de QRS = aspect S_1 Q_3 - bloc de branche droit
  troubles de la repolarisation à type d'ischémie ou d'ischémie lésion ventriculaire droite avec négativation de T et sus-décalage de ST en D_3 VF, VR, V_1, V_2, V_3.

- Les signes radiographiques sont ici moins importants :
  . on peut voir une dilatation de l'artère pulmonaire et du ventricule droit,
  . on ne trouve pas de signe pulmonaire d'infarctus mais par contre, on peut trouver plus fréquemment une hyperclarté précoce et une surélévation diaphragmatique.

C - EMBOLIES PULMONAIRES avec symptomatologie larvée :

- Les douleurs sont atténuées = douleur de type intercostal.
- ou bien point de côté banal dans les suites opératoires.
- une élévation thermique isolée.
- un crachat hémoptoïque isolé.
- parfois simple crise d'angoisse nocturne.

D - EMBOLIES PULMONAIRES avec symptomatologie trompeuse :

La scène clinique est trompeuse car les signes fonctionnels sont atypiques ou de localisation anormale ou bien isolés.

- soit douleur abdominale ou lombaire.
- soit forme pseudo-angineuse ou bien forme d'infarctus myocardique avec chute de la T.A. et élévation thermique.
- l'hémoptysie peut être massive et rouge faisant évoquer d'autres diagnostics.
- la température peut être d'emblée très élevée à 40° faisant penser à une pneumopathie aiguë bactérienne ou virale.
- l'importance de l'épanchement pleural et la pauvreté des autres signes faisant oublier le diagnostic d'embolie pulmonaire.
- l'absence de contexte étiologique vient augmenter la difficulté du diagnostic.

E - LES FORMES CLINIQUES EN FONCTION DE L'ASPECT EVOLUTIF :

a) Les formes récidivantes :

Assez fréquentes, l'intervalle entre les accidents étant variable : accidents consécutifs ou espacés de plusieurs mois.

b) Les formes cardiaques presque pures :

Installation d'un coeur pulmonaire post-embolique : réalisant un tableau d'insuffisance ventriculaire droite primitive sans cardiopathie gauche ni affection broncho-pulmonaire.

Parfois, absence de la scène initiale aiguë et apparition insidieuse des signes cardiaques.

Ici l'importance des examens complémentaires (gaz du sang, angiopneumographie, scintigraphie) n'est plus à prouver et nous développerons ces examens plus longuement après l'étude clinique.

c) Thrombo-embolies pulmonaires à évolution chronique sans signe d'insuffisance cardiaque, ici aussi le diagnostic s'appuie sur les examens complémentaires.

Devant un aspect atypique de la scène clinique, soit devant une absence de données étiologiques précises, les données des examens classiques (radiologie et électrocardiogramme) sont souvent prises en défaut ; il est donc logique d'appuyer le diagnostic sur des investigations complémentaires.

/3/ - *LES EXAMENS BIOLOGIQUES :*

- AUGMENTATION DES LACTICODESHYDROGENASES (LDH) surtout :

Cette augmentation apparaît de 8 à 24 heures après le début, les transaminases restant normales en général.

Cette élévation est l'élément le plus constant.

- Parfois AUGMENTATION de la BILIRUBINEMIE (seulement en cas d'I.V.D. avec foie cardiaque).

A la limite, l'association de ces 3 données : augmentation de la bilirubinémie et des LDH avec transaminases SGOT normales, représente la triade de SMITH qui est assez rarement trouvée (40 % des cas).

- AUGMENTATION des PRODUITS de DEGRADATION du FIBRINOGENE (PDF) (augmentation quasi-constante).

- La GAZOMETRIE ARTERIELLE est un examen important, surtout si elle est précoce et en présence d'une embolie pulmonaire moyenne ou grave.

Dans les formes graves : on retrouve constamment :

. une HYPOXEMIE artérielle,
. avec HYPOCAPNIE et ALCALOSE RESPIRATOIRE par hyperventilation alvéolaire (polypnée).

L'importance de l'HYPOXEMIE et de l'HYPOCAPNIE est généralement proportionnelle à la gravité de l'embolie pulmonaire.

En étudiant également le gradient ALVEOLO-ARTERIEL d'OXYGENE en hyperoxie, on a remarqué que l'hypoxémie artérielle est presque toujours sous la dépendance d'un EFFET SHUNT DROIT-GAUCHE.

De même que l'élévation du GRADIENT ALVEOLO-ARTERIEL de CO_2 (test de ROBBIN) serait proportionnelle à la gravité de l'embolie.

Pour mieux comprendre ces variations gazométriques et l'existence de ces "effets shunt", rappelons brièvement l'aspect physiopathologique de l'embolie pulmonaire :

C'est donc un trouble du rapport VENTILATION / PERFUSION qui a pour origine :

- un effet "ESPACE MORT" dans la zone touchée qui s'accompagne
  . d'une augmentation du gradient alvéolo-artériel de CO2. (AaDCO2).
  . et d'un bronchospasme réflexe qui tend à réduire cet effet mais qui dépasse largement son but et se manifeste aux territoires sains.

Ceci se traduit sur le plan clinique par la DYSPNEE.

- un effet "SHUNT"dans les zones saines par HYPERVASCULARISATION, qui s'accompagne donc :
  . d'une HYPOXIE
  . et d'une HYPERVENTILATION qui tend à réduire cet effet d'hypervascularisation avec hypoxie.

Ceci se traduit sur le plan clinique par la TACHYPNEE.

- la TACHYCARDIE, constante, joue indirectement un rôle dans l'HYPOXIE, en réduisant le "temps de contact" des globules rouges au niveau de la zone d'échanges.

- la CONSTITUTION de SHUNTS ANATOMIQUES DROIT-GAUCHE de 2 types :

  . SHUNTS droit-gauche INTRA-CARDIAQUES par ouverture du foramen ovale (due à l'hypertension intra-cardiaque droite).

  . SHUNTS droit-gauche INTRA-PULMONAIRES par ouverture d'anastomoses artério-veineuses (due à l'hypertension artérielle pulmonaire).

Le profil classique de l'embolie pulmonaire se traduit donc par : une HYPOXIE avec HYPOCAPNIE et augmentation du gradient alvéolo-artériel de CO_2 ($AaDCO_2$) à des degrés variables.

L'effet shunt se voit d'autant plus que l'embolie pulmonaire est grave d'où l'intérêt de sa mesure et des épreuves en hyperoxie.

L'ultime avantage de la gazométrie artérielle est de pouvoir suivre l'évolution de la maladie en répétant facilement les examens.

/4/ - *LA SCINTIGRAPHIE PULMONAIRE :*

Elle est réalisée par l'injection intra-veineuse de microsphères d'albumine marquée au TECHNITIUM 99.

Elle doit être réalisée le plus précocément possible.

En ce qui concerne sa valeur diagnostique, il faut dire que c'est un examen sensible, mais NON SPECIFIQUE de l'occlusion vasculaire pulmonaire.

Il faut donc faire preuve de beaucoup de prudence et ne retenir que les images typiques :

. Une scintigraphie normale permet d'écarter le diagnostic d'embolie pulmonaire récente (rareté des faux négatifs).

. Par contre, la constatation d'une lacune vasculaire ne fournit jamais un diagnostic de certitude.
La présomption est d'autant plus forte :

- que la lacune intéresse tout un poumon, ou bien qu'elle est lobaire ou segmentaire.

- qu'elle survient chez un sujet relativement jeune, dépourvu d'antécédents cardio-pulmonaires avec cliché du thorax normal.

On peut améliorer la valeur diagnostique de cet examen en couplant scintigraphie vasculaire au technitium et scintigraphie ventilatoire au Xenon :

Dans les cas typiques, la zone embolisée est ventilée et non perfusée (le rapport ventilation/perfusion n'est plus égal à 1).

Son intérêt également est de suivre facilement l'évolution d'une embolie pulmonaire en répétant cet examen qui n'est ni inconfortable, ni dangereux pour le malade.

En bref, il ne faut retenir que les aspects typiques. Elle donne une idée de l'étendue du territoire touché mais c'est avant tout un examen fonctionnel et non anatomique et elle ne saurait remplacer l'angiographie surtout dans l'éventualité d'une indication chirurgicale.

/5/ - *L'ANGIOGRAPHIE :*

C'est le seul examen complémentaire qui apporte un diagnostic de CERTITUDE.
Mais là aussi, la valeur diagnostique des images angiographiques est inégale :

- certaines sont caractéristiques :
  - Images d'amputation d'une artère pulmonaire proximale.
  - Lacunes centrales, intra-vasculaires.
  - Asymétrie chronologique dans l'imprégnation des temps artériel et veineux, avec retard d'apparition du temps veineux localisé.
- D'autres sont discutables :
  - zones avasculaires périphériques.

L'angiographie participe également à l'établissement du pronostic immédiat :

- en appréciant l'étendue de l'embolie ;
- en mettant en évidence parfois, au niveau de la veine cave inférieure des caillots proximaux.

Par contre, ce n'est pas un examen à pratiquer pour une surveillance de l'évolution en raison surtout de certains risques non négligeables.

Doit-elle être faite systématiquement ?

En général, l'angiographie est le préalable à la thérapeutique chirurgicale.

Elle ne doit pas être proposée systématiquement à des sujets dont l'évolution est favorable avec un traitement médical, mais seulement si l'échec du traitement est certain, ou bien si la scintigraphie n'est pas en accord avec la scène clinique et biologique. A ce stade, elle peut donc compléter la scintigraphie.

Elle est souvent associée à une étude hémodynamique.

/6/ - *L'HEMODYNAMIQUE :*

C'est la mesure des pressions intra-cardiaques : ventriculaire et auriculaire droites.

Elle n'a pas la faveur des autres examens. Elle est surtout pratiquée en complément d'une angiographie, et non faite systématiquement.

Elle peut dans quelques cas et en milieu spécialisé, être employée pour vérifier si l'évolution est favorable et le traitement fibrinolytique efficace.

V - B - PRESENTATION DES DOSSIERS -

Le diagnostic d'embolie pulmonaire n'est pas toujours aussi simple à faire comme nous allons le voir. Les examens complémentaires ne donnent pas non plus des interprétations typiques.

La clinique est bien sûr, avant tout, l'indication d'un tel diagnostic, et comme le traitement doit être précoce, les examens qui pourraient confirmer ne sont pas toujours pratiqués dans des délais brefs, en particulier, les scintigraphies, ou bien une éventuelle angiographie.

Nous avons retenu 8 cas d'embolie pulmonaire survenant chez la jeune femme, dont deux après intervention chirurgicale banale (stripping et appendicectomie).

Les 6 autres cas se sont produits spontanément, brutalement et sans que l'on retienne à priori, un épisode antérieur évident de thrombo-phlébite périphérique.

Comme circonstance étiologique particulière commune à tous ces cas, nous évoquons la prise d'un oestroprogestatif à visée contraceptive.

D'autres facteurs étiologiques sont venus s'ajouter et en particulier :

- des antécédents de phlébite ou un état veineux défectueux (dans 2 cas) ;
- le tabagisme (plus d'un paquet par jour) dans 3 des cas exposés ;
- un traitement corticoïde au long cours dans 1 cas ;
- un déficit congénital en antithrombine III.

L'âge des patientes varie de 23 à 44 ans.

La durée de prise des contraceptifs oraux est variable : de 3 mois à 6 ans.

7 des 8 observations se sont produites en 1974 et 1975, sauf 1 cas en 1970.

La composition des produits utilisés est la suivante :

STEDIRIL R :	Norgestrel	= 0,50 mg
	Ethinyl-Estradiol	= 0,050 mg
RELOVIS R :	Acétate de Quingestanol	= 0,50 mg
	Ethinyl-Estradiol	= 0,050 mg
OVULENE 50 5 :	Diacétate d'éthynodiol	= 1 mg
	Ethinyl-Estradiol	= 0,050 mg

et une des patientes a utilisé en plus de l'oestroprogestatif, un traitement au NORLUTEN R (Norprogesterone = Noréthistérone) = 5 mg.

On remarque que l'oestrogène commun est l'Ethinyl-Estradiol à la dose de 0,050 mg (50 microgrammes).

Observation n° 1 : GIA... Nicole - 23 ans.

Antécédents :

Pas d'antécédent particulier.

Circonstances étiologiques particulières :

- STEDIRIL depuis 2 ans et demi.
- Lipémie limite (8,5 - cholestérol 2,35).

Données cliniques :

- Survenue le 13 janvier 1975, en pleine nuit, d'une DOULEUR aiguë de la base droite pulmonaire irradiant à l'épaule avec dyspnée, angoisse extrême et sueurs.
- Le lendemain, émission de 3 crachats hémoptoïques (sang noir), température à 38° et dyspnée persistante avec douleur à l'inspiration. (Un traitement antibiotique est entrepris par le médecin traitant). Mais devant la persistance des signes et l'allure syncopale de la douleur, hospitalisation au pavillon N, 4 jours après le début clinique : mise en route du traitement héparinique. A noter, l'absence de signe de thrombose des membres inférieurs.
- Transfert à la Croix-Rousse le 20 janvier :
- Evolution favorable sous héparine mais persistance d'un petit épanchement pleural droit (même après la ponction pleurale).

Radiologie pulmonaire :

- Importante pleurésie de la base droite avec surélévation du diaphragme.

E.C.G. :

- Tachycardie à l'entrée au Pavillon N mais sans signe électrique de surcharge droite.

Examens biologiques :

- Examens connus pratiqués à partir du 20.1., 7 jours après l'épisode initial. G.R. = 4.480.000 - G.B. = 9.400 - Plaquettes = 250.000 - Hématocrite = 39 %. transaminases SGOT = 9 mUI/ml - SGPT = 6 mUI/ml. LDH = 204 mUI/l (70-200). Glycémie = 0,76 g/l.

lipides totaux	= 8,5 g/l	lipidogramme	Pré-Alpha-lipoprotéines	= 8 %
triglycérides	= 0,53 g/l		Alpha lipoprotéines	= 21 %
cholestérol	= 2,35 g/l		Pré-bêta lipoprotéines bêta lipoprotéines	= 71 %

- GAZOMETRIE ARTERIELLE :

La ductance globale est perturbée (- 27 %), la ductance partielle artérielle est normale et cette amputation de la ductance globale est expliquée par l'atteinte alvéolaire :

il existe donc un EFFET "SHUNT" MODERE expliqué par la diminution du temps de contact.

Observation n° 2 : LAV... Brigitte - 25 ans.

Antécédents :

- Rhumatisme articulaire aigu il y a 2 ans (hospitalisation à Edouard Herriot).
- Terrain psycho-dépressif.
- 6 grossesses: 4 enfants : ANAT en 1960, 62, 63, 64 et 2 fausses-couches.
- Pas d'antécédent pulmonaire ni phlébitique.
- Père décédé d'un infarctus myocardique.

Circonstances étiologiques particulières :

- Oestroprogestatif de nature non précisée depuis 3 ans.
- Hématocrite bas = 27 % (anémie) ?

Données cliniques :

- Tableau pseudo-grippal quelques jours précédant :
- Un malaise nocturne d'installation brutale : avec point douloureux latéro-thoracique droit intense, réveillant la malade, et dyspnée, tachycardie, température à 39°, toux sèche non productive.
- Hospitalisation en urgence au pavillon A.
- Transfert à la Croix-Rousse 12 heures après.
- L'allure syncopale de la douleur thoracique fait penser à une embolie pulmonaire. Mise en route d'un traitement anticoagulant.
- L'examen pulmonaire est pauvre.

  A noter une anémie hypochrome d'étiologie discutable.

Radiologie pulmonaire :

Normale.

E.C.G. :

Pas de signe anormal en dehors d'une tachycardie à 110.

Examens biologiques :

- G.R. = 2.940.000 Hémoglobine = 4,8 V.G. = 0,51
  G.B. = 4.800 Hématocrite = 27 %

  Glycémie = 0,80 g/l.

  Sérologie des virus pneumotropes = négative.

  Examens de crachats = germes banaux (staphylo. blancs - strepto alpha hémolytique).

  Gazométrie = Hypoxie (65) Hypocapnie (34).

Scintigraphie :

- Vascularisation :
  Amputation de la base droite (lobes moyen + inférieur), confirmant le diagnostic.
- Ventilation : normale.

Observation n° 3 : SOM... Geneviève - 33 ans.

Antécédents :

- 4 enfants : 4, 6, 9 et 11 ans.
- ASTHME depuis l'âge de 14 ans avec accentuation des crises d'asthme depuis. tentative infructueuse de désensibilisation.
- Varices des membres inférieurs sans antécédent de phlébite.

Circonstances étiologiques particulières :

- STEDIRIL depuis 3 mois.
- Etat veineux défectueux des membres inférieurs.
- Traitement corticoïde au long cours (asthme).
- Hyperlipidémie (lipides totaux = 8,35 g/l ; cholestérol = 2,9(g/l).

Données cliniques :

- Hospitalisée le 5.04.1974 pour asthme à dyspnée continue avec tirage et sibilances importants, dans la génèse duquel on doit incriminer : une sensibilisation aux plumes et aux poussières, des infections pulmonaires fréquentes et un facteur psychique très important.
- 7 jours après le début du séjour (le 12.04.1974) : apparition brutale d'un point de côté thoracique gauche, associé à une surélévation diaphragmatique gauche. Pas de signe clinique de thrombose des membres inférieurs.
  Mise en route du traitement héparinique.
  Evolution favorable de la douleur et régression des signes.

Radiologie pulmonaire :

Surélévation diaphragmatique gauche.

E.C.G. :

Pas de signe électrique anormal.

Examens biologiques :

- G.R. = 4.080.000 Hémoglobine = 12,7 g
  G.B. = 15.100 Hématocrite = 44 %
  Glycémie = 0,90 g/l
  Lipides totaux = 8,35
  Triglycérides = 1,20
  Cholestérol = 2,95 g/l (hypercholestérolémie).

  LA GAZOMETRIE montre une hypoxie (58).

Observation n° 4 : RAU... Esther - 38 ans.

Antécédents :

- Mère hypertendue.
- 2 enfants.
- Anémie très importante en 1960 non précisée (ni la nature, ni la cause).
- Ovariectomie il y a un an pour kyste suivie d'un traitement au NORLUTEN.
- Tabagisme.

Circonstances étiologiques particulières :

- RELOVIS depuis 3 ans avec NORLUTEN depuis 1 an (2 comprimés/jour).
- TABAGISME : 1 paquet et demi par jour depuis 6 ans (1969).

Données cliniques :

- Adressée le 29.12.1975 pour pneumopathie trainante du lobe inférieur droit : début clinique 3 semaines auparavant : dans la nuit du 7 décembre, violente douleur de l'hémithorax droit, avec sueurs, angoisse extrême, dyspnée, tachycardie. Le lendemain, douleur persistante, transfixiante avec température à 38° et dyspnée. Une semaine plus tard, quelques crachats hémoptoïques peu abondants. Traitée par antibiothérapie et corticothérapie.
- 3 semaines plus tard, hospitalisation : persistance d'un point douloureux sous-scapulaire droit, augmentant à l'inspiration.
  Matité de la base droite avec abolition des vibrations vocales, ce qui confirme la présence de liquide.
- Héparinothérapie - Evolution favorable.

Radiologie pulmonaire :

Image triangulaire de la base droite avec atélectasie en bande sous pleurale et réaction liquidienne persistant après 3 semaines.

E.C.G. :

Pas de signe anormal.

Examens biologiques :

- Examens fait 3 semaines après l'épisode aigu :

G.R. = 3.820.000 Hématocrite = 36 % Glycémie = 0,94 g/l
G.B. = 7.700 Lipides totaux = 6,05 g/l
LDH = 115 m UI/1 Triglycérides= 0,94 g/l
Lipidogramme = Alpha lipoprotéines : 42 %
Bêta lipoprotéines : 58 %
Bilan de coagulation : plaquettes = 268.000
(Temps HOWELL = 1'55" ; témoin = 1'50") - Temps de QUICK = supérieur à 2'
(Temps thrombine = 19,5" ; témoin = 20")
(Temps céphaline = 43 " ; témoin = 44").

TEG = r = 18 (14 à 20) Am = 66 (54 à 64)
k = 9 (5 à 7) Emx= 194 (117 à 178)
temps d'Am = 100 (75 à 90)

TEG = limites supérieures de la normocoagulabilité.

Scintigraphie :

Troubles ventilatoires au niveau des 2 bases sans répercussion importante du point de vue perfusion, mais cet aspect doit tenir compte du délai = 3 semaines.

Fibroscopie :

On trouve quelques sécrétions noirâtres hemoptoïques dans l'arbre bronchique droit. L'exploration est faite jusqu'aux sous-segmentaires de chaque lobe = aucune lésion endobronchique.

Observation n° 5 : CHA... Thérèse - 44 ans.

Antécédents :

. 9 enfants (de 6 à 24 ans).
. Pleurésie en 1955.
. en 1957 : épisode fugace dyspnéique (étiqueté = asthme).
. en 1972 : cystite hématurique - bilan rénal négatif.

Circonstances étiologiques particulières :

. Oestroprogestatif depuis 6 ans : pendant 4 ans = PLANOR.
depuis 2 ans = OVULENE 50.

Données cliniques :

. Adressée pour tuberculose apicale droite le 25.03.1974. Réactivation tuberculeuse apicale droite après un épisode grippal banal.

. 3 jours plus tard, apparition brutale d'un point douloureux thoracique gauche. Elle signale une douleur du mollet droit contemporaine.

. A l'examen : gros foyer de la base gauche avec matité, douleur et hyperesthésie cutanée à gauche. Le mollet droit est souple mais légèrement douloureux. Héparinothérapie immédiate et thromboclase.

. A noter que 24 heures après cette scène : petite hémoptysie de sang rouge.

. Evolution favorable.

Radiologie pulmonaire :

. Opacités sus-diaphragmatiques gauches, en raquettes, denses.

E.C.G. :

. Pas de signe électrique anormal.

Examens biologiques :

. G.R. = 3.820.000 Glycémie = 0,40 g/l
G.B. = 12.300

GAZOMETRIE du sang artériel	CO_2 total plasma	=	24
	SaO_2 %	=	93 %
	PaO_2 mm Hg	=	67
	$PaCO_2$ mm Hg	=	35
	pH	=	7,43

Scintigraphie :

. 15 jours après début clinique :
Poumon droit = absence de vascularisation à droite.
Poumon gauche = déficit vasculaire de la base gauche et des segments inférieurs du lobe supérieur gauche.
(Paradoxalement, le déficit est plus important à droite qu'à gauche).

Angiographie :

. 3 semaines après début clinique : (après traitement héparinique et thromboclase). Angiographie sélective gauche : dissociation dans l'imprégnation lobaire

supérieure et inférieure. Retard d'apparition au niveau de la base et apparition d'un pédicule veineux moins dense qu'au sommet. Pas d'image directe dans la lumière vasculaire.

Angiographie sélective droite : remaniements artériels liés à une rétraction du poumon vers le sommet, ce qui explique une légère hypovascularisation de la base droite.

Pas d'image lacunaire dans la lumière vasculaire droite.

Observation n° 6 : DUG... Marie-Claude - 23 ans.

Antécédents :

. 2 enfants (4 et 2 ans).
. Pas d'antécédent personnel de phlébite.
. Pas de notion phlébitique dans la famille.
. Appendicectomie en 1967 (suites simples).

Circonstances étiologiques particulières :

. STEDIRIL depuis 10 mois.
. Déficit en antithrombine III (dépisté en cours d'hospitalisation).
. Hyperlipidémie (lipides totaux = 8,9 g/l ; cholestérol = 2,65 g/l).

Données cliniques :

. Début le 28.04.1975 : apparition d'un point douloureux sous-mammaire gauche, augmentant à l'inspiration profonde. Le lendemain, crachats hemoptoïques et température à 38°. Deux jours plus tard, disparition du point douloureux gauche et apparition d'un point douloureux de la base thoracique droite, la température restant à 38°, et crachats hemoptoïques persistants. Elle est traitée par antibiothérapie.

. Le 8.05.1975 : apparition d'un douleur dans la cuisse droite et aspect inflammatoire du membre inférieur droit avec augmentation de volume et douleur: tableau typique de phlébite profonde - Héparinothérapie.

. Hospitalisation le 12.05.1975 : la phlébite droite semble directement responsable des accidents pulmonaires antérieurs. Altération de l'électrocardiogramme de type coeur pulmonaire aigu. Poursuite de l'héparinothérapie.

. Le 17.05.1975 : apparition d'une douleur brutale du mollet gauche avec tachycardie supérieure à 100, état subfébrile et douleur à la dorsiflexion du pied. Un contrôle du temps de HOWELL est à une minute 30 pour un témoin à une minute 30 secondes. Augmentation de la dose d'héparine.

. Le 31.05.1975 : Phlébographie : énormes thromboses des membres inférieurs - Tous les troncs principaux sont touchés. On retrouve des défects sur la veine cave inférieure jusqu'à la première vertèbre lombaire.

. Le 2.06.1975 : nouvel embol pulmonaire, scène clinique identique.
On envisage la pose d'un clip sur la V.C.I.
On demande un bilan complet de coagulation, devant la répétition des épisodes emboliques (bilan fait dans le service du Docteur BELLEVILLE). Avec 6 fois 70 mg d'héparine par jour, le temps de HOWELL est à 2 minutes 30 pour un témoin à 1 minute 30. Il y a également persistance des crachats hémoptoïques transitoires ainsi que des douleurs de la base pulmonaire droite.

. Ce bilan montre essentiellement une hyperagrégabilité plaquettaire et un déficit en antithrombine III (cofacteur plasmatique de l'héparine), ce qui explique la résistance à l'action de l'héparine.

. Le 27.06.1975 : intervention dans le service du Dr MICHAUD : pose d'un clip ADAMS de WEESE sur la V.C.I. au ras des veines rénales.
Suites opératoires simples : traitement par héparine et sang frais.
Evolution favorable.

Radiologie pulmonaire :

. Pas de signe pulmonaire évident si ce n'est une hypovascularisation à droite (aspect "avasculaire") sur le cliché standard.

E.C.G. :

. T négatif en V_1 et V_2 et zone transitionnelle entre V_4 et V_5.
Tachycardie sinusale à 135.
Eclat de BII sur le bord gauche. Pas de cyanose, pas de Harzer - En bref, aspect de coeur pulmonaire thrombo-embolique subaigu.

Examens biologiques :

. 13.05.1975 : G.R. = 4.220.000 Hématocrite = 36 %
G.B. = 7.300 Plaquettes = 260.000/mm^3
Glycémie = 0,85 g/l

Transaminases SGOT = 33 m UI/ml LDH = 144 m UI/ml
SGPT = 10 m UI/ml

Lipides totaux = 8,9 g/litre	Pré-alpha lipoprotéines = 2,5 %	} 30,5 %
Cholestérol = 2,65 g/litre	Alpha-lipoprotéines =28 %	
Triglycérides = 1,52 g/litre	Pré-bêta lipoprotéines = 3 %	} 69,5 %
Phospholipides = 2,22 g/litre	Bêta lipoprotéines =66,5 %	

Thromboélastogramme :			
r =	11	(14 à 20)	
k =	6	(5 à 7)	(limite supérieure de la normocoagulabilité).
Am =	64	(54 à 64)	
Emx =	178	(117 à 178)	
T =	80	(75 à 90)	

. GAZOMETRIE du sang artériel :

	Ductance normoxie	100 % hyperoxie
CO_2 total plasma - $CaCO_2$ (mM/1)	23	20
SaO_2 (%)	95 %	100 %
PaO_2 (mm Hg)	75	388
Pa CO_2 (mm Hg)	33	28
pH	7,45	7,47

Ductance globale =	0,50	- 14 %
Ductance alvéolaire =	0,56	- 15
Ductance artérielle =	0,87	- 1 %

SHUNT = 16 %

. Bilan de coagulation sous héparine 6 x 70 mg Héparine (Dr BELLEVILLE).
Plaquettes = 204.000 - rétraction caillot : normale - fibrinolyse = négative.
Temps de HOWELL = 2'15 (témoin = 2'15) - Temps céphaline activé = 46 secondes (témoin = 38 s.) - Prothrombine = 75 % - Temps de thrombine = 14 secondes (témoin = 14 s.) - Fibrinogène = 4,40 g/l - PDF < 10 µg/ml.

TEG =			
r	= 25	(14 à 20)	
k	= 20	(5 à 7)	Hypocoagulabilité.
Am	= 53	(58 à 68)	

. Test d'agrégation plaquettaire :

ADP	Vélocité	Quantité	Désagrégation	Réléase
2 µn	48 %	80 %	⊖	⊕
1 µn	38 %	50 %	⊕	⊖
0,5 µn	32 %	38 %	⊕	⊖
0,2 µn	15 %	19 %	⊕	⊖

Conclusion = hyperagrégabilité plaquettaire à l'ADP.

. Dosage en antithrombine III = 48 % et 44 % à deux examens successifs.

Scintigraphie :

. Le 15.05.1975 = amputation de la vascularisation du lobe inférieur droit avec hyperventilation compensatrice du poumon gauche.
(Rapport ventilation/vascularisation du lobe inférieur droit = 2,1).

. Le 24.10.1975 = on retrouve la même image d'amputation de la vascularisation et il existe en plus, une amputation correspondante de la ventilation qui n'existait pas auparavant.

Observation n° 7 : PAI... Marie-Claire - 32 ans.

Antécédents :

. En 1967, décollement de rétine à droite = cécité.
. VARICES des membres inférieurs avec antécédents de phlébite (en post-partum, il y a 9 ans), et 2 para-phlébites du membre inférieur gauche, il y a 6 ans et 1 an.
. STRIPPING de la jambe gauche le 27.08.1975.
. 2 enfants.

Circonstances étiologiques particulières :

. STEDIRIL depuis 5 ans.
. TABAGISME = 1 paquet et demi par jour.
. Cure chirurgicale récente de varices de la jambe gauche (le 27.08.1975).
. Antécédents de phlébites.

Données cliniques :

. Le 2.09.1975 (7 jours après l'intervention), à la sortie de l'hôpital, douleur vive du mollet gauche avec impotence fonctionnelle faisant évoquer une phlébite profonde du membre inférieur gauche ; traitée par anti-inflammatoires.

. Le 3.09.1975, dans la soirée : douleur brutale de la base gauche avec angoisse, dyspnée, tachycardie, température à 38°, pas d'hémoptysie. Hospitalisation à l'Hôpital Edouard Herriot et début du traitement héparinique.

. Transfert à la Croix-Rousse le 5.09.1975. Evolution favorable et passage aux anti-vitamines K (TROMEXANE). Départ le 25.09.1975, sous TROMEXANE.

. Réhospitalisation 5 jours plus tard = RECIDIVE de la douleur gauche avec dyspnée et tachycardie. Le taux de prothrombine est passé de 16 à 65 % en 3 jours : Echec des anti-vitamines K à domicile.
Aspect inchangé de l'E.C.G. Une phlébographie est envisagée mais non faite en raison d'une réaction à l'iode importante, survenue lors d'une tentative préopératoire. Evolution favorable.

E.C.G. :

. Axe normal. Aspect S_1 Q_3. Bloc de branche incomplet et trouble polarisation en précordiales droites.

Examens biologiques :

. G.R. = 4.610.000 Hématocrite = 43 %
G.B. = 6.300 Plaquettes = 336.000/mm^3
LDH = 220 m UI/ml Glycémie = 0,70 g/l

Transaminases = SGOT = 13 SGPT = 8 m UI/ml

Bilirubine totale = 7 mg/l - Bilirubine conjuguée = 0 - libre = 7 mg/l

CHOLESTEROL = 2,10 g/l Lipides totaux = 6,40 g/l.

. GAZOMETRIE = on note une PO_2 artérielle normale, cependant très légère diminution des ductances globale et alvéolaire.

. 2ème séjour - le 30.09.1975 :
Plaquettes = 310.000 transaminases SGOT = 21
LDH = 181 m UI/ml SGPT = 24

Thromboélastogramme : r > 200 (sous héparine le 3.10.1975)
Fibrinogène = 3 g % .

Scintigraphie :

. 1er séjour - le 17.09.1975 : ventilation normale - Au point de vue perfusion, on note une petite image d'amputation à la partie inféro-antérieure du poumon gauche. Cette image est corroborée par le rapport ventilation/perfusion qui est égal à 1,6 (au lieu de 1).

. 2ème séjour - le 9.10.1975 : il existe toujours un petit déficit de la vascularisation du lobe inférieur gauche, avec amélioration du rapport ventilation/vascularisation, mais pas d'image permettant d'affirmer une récidive d'embolie.

Observation n° 8 : CHO... Dominique - 20 ans.

Antécédents :

. Mère décédée de cause inconnue - Père décédé accidentellement.
. Ictère à 6 ans.
. Pas d'antécédent pulmonaire.

Circonstances étiologiques particulières :

. STEDIRIL depuis 1 an.
. TABAGISME : 1 paquet par jour.
. APPENDICECTOMIE le 20.03.1974.

Données cliniques :

A - Début le 26.11.1973, douleur du côté gauche, d'installation brutale avec dyspnée, au lever. Le lendemain, la douleur thoracique gauche a augmenté en intensité et irradie largement.

. Hospitalisation le 28.11.1973 : pleurésie à liquide clair peu importante de la base gauche d'apparition brutale, dont l'évolution rapide vers l'apyrexie, l'allure clinique générale et la formule sanguine, sont tout d'abord en faveur d'une étiologie virale. Mais devant la négativation des tests sérologiques, la pauvreté des signes physiques et biologiques et l'aspect aigu du début fait évoquer un épisode d'embolie pulmonaire. Evolution favorable, départ le 14.12.1973.

B - Appendicectomie le 20.03.1974 : appendicite rétro-coecale avec de nombreuses adhérences.
Le 26.03.1974, au moment du départ : EMBOLIE PULMONAIRE FOUDROYANTE.
Après massage cardiaque et fibrinolytiques : thoracotomie et extraction d'un gros caillot apparemment organisé. Dans la nuit du 27 au 28 : asystolie progressive et décès.

Radiologie pulmonaire :

Epanchement pleural peu important à gauche avec quelques signes discrets parenchymateux de la base gauche.

Examens biologiques :

. G.R. = 4.250.000 - G.B. = 6.100 avec formule inversée -
Hématocrite = 41 %
Glycémie = 0,76 g/l
Liquide pleural = protéine = 48 g %

. Cytologie = densité cellulaire très élevée. Nombreuses cellules mésothéliales macrophagiques souvent nécroptiques ≃ 20 % d'éosinophiles.
Un rapport nucléo-plasmatique fortement élevé.
Les sérologies des virus pneumotropes sont négatives.

Anatomo-pathologie :

. Le 26.03.1974 : sur les diverses tranches de section examinées, le prélèvement intéresse de manière identique, un caillot fibrino-cruorique, d'aspect récent, non organisé. Au sein des mailles du réseau fibrineux et parmi les plages d'hématies et de leucocytes, on relève la présence de nombreux et d'abondants agrégats plaquettaires qui signent la nature pathologique "in vivo" de la thrombose.

Conclusion : caillot sanguin non organisé, d'aspect récent.

*
* *
*

VI - DISCUSSION - CONCLUSIONS

VI - A - DISCUSSION SUR LES OBSERVATIONS -

1°/ L'âge des patientes :

4 des 8 femmes se répartissent dans la zone de 20 à 25 ans : 1 de 20 ans ; 2 de 23 ans ; 1 de 25 ans.

4 des 8 femmes se répartissent de 30 à 45 ans : 32 ans ; 33 ans ; 38 ans et 44 ans.

2°/ Facteurs étiologiques particuliers :

Un facteur commun : la prise de contraceptifs oraux.
Mais d'autres facteurs très importants viennent s'ajouter à celui-ci, c'est pourquoi nous avons classé les cas selon le risque de thrombose :

2 femmes à très haut risque
- cas n°6
  - = Hyperlipidémie (hypercholestérol.)
  - = Oestroprogestatif
  - = déficit en antithrombine III
- cas n°7
  - = oestroprogestatif
  - = tabagisme
  - = antécédent de phlébite des M.I.
  - = chirurgie des membres inférieurs.

2 femmes à risque relativement élevé
- cas n°3
  - = hypercholestérolémie
  - = oestroprogestatif
  - = état veineux défectueux
  - = traitement corticoïde au long cours
- cas n°8
  - = oestroprogestatif
  - = tabagisme
  - = chirurgie

Les autres n'étaient en apparence pas très exposées, en dehors de la prise d'oestroprogestatif, mais on peut tout de même ajouter pour trois d'entre elles : un autre facteur :

- pour le cas n° 5 : l'âge (44 ans) ;
- pour le cas n° 4 : le tabagisme (38 ans) et l'âge ;
- pour le cas n° 2 : un hématocrite bas (27 %) en rapport avec une anémie.

A noter l'importance du tabagisme que l'on retrouve dans 3 observations (n° 4, n° 7, n° 8) et surtout son rôle après 35 ans.

Dans le cas n° 1, on ne trouve pas de facteur particulier.

3°/ La CLINIQUE :

a) Nous n'avons retenu que 3 cas de phlébites des membres inférieurs cliniquement patentes :

- cas n° 5 : phlébite probable, peu étendue, contemporaine de l'épisode pulmonaire aigu, se traduisant par une simple douleur du mollet sans autre signe.

- et 2 cas évidents :

  cas n° 7 : phlébite profonde, post-chirurgicale du membre inférieur se produisant 24 heures avant l'épisode aigu pulmonaire.

  cas n° 6 : phlébite profonde, se manifestant cliniquement 10 jours après le premier épisode d'embolie pulmonaire, mais étant la source de nombreuses récidives. Thrombose très importante et étendue, visualisée par phlébographie. On peut penser qu'il existait certainement une zone veineuse déjà thrombosée se situant vraisemblablement dans le petit bassin (une veine iliaque) se complétant ultérieurement, réalisant le tableau d'obstruction veineuse du membre inférieur avec douleur au niveau de la cuisse.

b) <u>Les signes cliniques pulmonaires</u> :

- La douleur est constante plus ou moins syncopale et augmentée en inspiration profonde.

- La dyspnée et la tachycardie sont quasiment constantes.

- La température en général se situe autour de 38°, une seule fois à 39°.

- Les expectorations hemoptoïques sont retrouvées dans 3 cas sur 8.

- Les signes d'examen physique sont pauvres ou bien mettent en évidence un épanchement pleural ou une matité de la base avec foyer congestif.

4°/ La radiologie pulmonaire :

Dans 5 cas sur 8, les images visibles sur les films standard ont pu évoquer une embolie pulmonaire:

- pleurésie plus ou moins importante (dans 2 cas) ;
- surélévation diaphragmatique (dans 2 cas) ;
- Images parenchymateuses :
  - . soit déficit : aspect "avasculaire" (1 cas).
  - . soit pseudo-congestif : = opacités en raquettes (1 cas)
    = image triangulaire de la base avec atélectasie en bande sous-pleurale (1 cas).

5°/ Les signes de retentissement cardiaque :

- En dehors d'une simple tachycardie sans surcharge droite retrouvée dans 2 cas (n° 1 et n° 2).

- On remarque que dans 3 cas seulement, les signes cardiaques témoins d'une hypertension artérielle pulmonaire sont présents, et reflétant le gravité de l'atteinte pulmonaire.

1 cas extrême (cas n° 8) avec collapsus, nécessitant des massages cardiaques et une réanimation intensive, et dont l'issue a été fatale.

2 cas sévères : (cas n° 6 et 7) :
cas n° 6 = troubles diffus du coeur pulmonaire subaigu avec trouble de la repolarisation et bloc de branche droit incomplet.

cas n° 7 = aspect S_1 Q_3 et bloc de branche droit.

6°/ Le bilan biologique :

En général, difficile à interpréter car les embolies ont eu lieu bien avant l'hospitalisation,le bilan se réalisant plusieurs jours après le début clinique.

Dans deux cas (n° 1) et (n° 7) les lactico-déshydrogénases ont des valeurs aux limites de la normale : 204 et 220.

Dans un cas, on a relevé une anémie importante avec hématocrite bas 27 %, qui peut expliquer un rôle favorisant dans la génèse d'une thrombose.

Dans 3 cas (n° 1 ; n° 3 ; n° 6), on note une valeur des lipides totaux au-dessus de la normale avec un cholestérol surtout pathologique pour les cas n° 3 et 6, signant une hyperlipémie débutante. Mais dans tous les cas, les triglycérides sont normaux (ne dépassant pas 1,50 g/l).

Enfin dans un cas intéressant (n° 6), on trouve une hyperagrégabilité plaquettaire et un déficit en Antithrombine III qui peut expliquer à lui seul de tels accidents vasculaires (taux de 44 % par méthode immunologique).

- Le retentissement sur les gaz du sang ainsi qu'un éventuel effet Shunt reflèt d'une surcharge droite, se retrouve dans 3 cas sur 8 :
  . dans le cas n° 1 : il est associé à une tachycardie et à une réaction pleurale importante.
  . dans le cas n° 6 : le shunt est de 16 % et il est associé à un retentissement cardiaque visible à l'E.C.G.
  . dans le cas n° 7 : il y a une diminution des ductances globale et alvéolaire associée à un retentissement cardiaque visible à l'ECG.

7°/ Les examens complémentaires :

a) La scintigraphie :

En général pratiquée 10 à 15 jours après le début clinique et quand le traitement est déjà institué. Elle a été pratiquée dans 5 des 8 cas :
L'image la plus courante est l'amputation, d'une base ou d'un lobe.
Il est souvent intéressant de considérer le rapport ventilation / vascularisation qui est perturbé dans les 5 cas.
Paradoxalement, dans un des cas (n° 5), on trouve une amputation plus importante du côté opposé à la douleur, mais cet effet a été expliqué par l'angiographie qui montrait d'importants remaniements artériels de ce côté, du fait d'une maladie pulmonaire antérieure (tuberculose apicale avec attraction vers le sommet).

Donc, la prudence doit être extrême en ce qui concerne les interprétations de tels résultats, et doit se faire après considération des autres données (clinique et biologique).

b) L'angiographie :

Pratiquée dans un seul cas (n° 5) dans le but d'élucider le résultat paradoxal de la scintigraphie.

Habituellement, elle est pratiquée à titre pré-opératoire et donc n'a pas été faite systématiquement, car nous avons toujours redouté les risques du transport de ces patients dans un centre radiologique.

c) La phlébographie :

Pratiquée dans un cas (n° 6), étant donné les épisodes d'embolie pulmonaire à répétition, et en vue de la pose d'un clip sur la veine cave inférieure.

Elle a montré des anomalies très importantes, les "défects" intraveineux se prolongeant de la veine fémorale à la veine cave inférieure, jusqu'au niveau de la première lombaire.

d) L'examen anatomopathologique d'un caillot prélevé chirurgicalement dans l'artère pulmonaire a montré qu'il était fibrino-cruorique non organisé (cas n° 8).

8°/ En ce qui concerne le traitement :

Dans tous les cas, l'héparine a été instituée dès que le diagnostic fut fait.

Dans trois cas, on a ajouté un fibrinolytique.

Dans un cas, on a ajouté à l'héparine, du sang à la dose de 200 à 300 cm^3 par jour afin d'apporter le facteur déficitaire, permettant l'action thérapeutique de l'héparine (cas n° 6 : déficit en anti-thrombine III, cofacteur héparinique).

Dans deux cas seulement, un traitement chirurgical a été entrepris :

cas n° 8 : embolectomie par thoracotomie en urgence, devant un collapsus brutal.

cas n° 6 : pose d'un clip sur la veine cave inférieure, pour éviter tout autre récidive chez une porteuse d'un déficit en anti-thrombine III.

EN CONCLUSION :

On remarquera également que le diagnostic devant être rapide, il s'appuie avant tout sur la clinique, les examens complémentaires venant confirmer ultérieurement. Dans beaucoup de cas, le diagnostic est fait quelques jours plus tard, c'est l'interrogatoire et le contexte clinique qui en apportent les éléments.

A la lumière des observations, on peut remarquer que la prise d'oestroprogestatifs ne paraît pas être seule en cause dans la génèse de ces thromboses, mais elle vient accroître ou révéler un trouble existant ou bien "collaborer" avec un autre facteur favorisant, réalisant une "association dangereuse".

En particulier, nous avons souligné l'importance que les contraceptifs oraux avaient dans la baisse des taux d'antithrombine III. Et à plus forte raison, cette action devient primordiale lorsque le taux est déjà constitutionnel-

lement abaissé, faisant décisivement basculer l'équilibre coagulolytique dans le sens de la thrombose.

Selon les différents travaux énoncés et selon les dernières études réalisées à LYON par l'I.N.S.E.R.M. (Dr BELLEVILLE) la baisse est estimée en moyenne à 9 %.

Cette baisse paraît plus importante dans le sérum (17 %) que dans le plasma (9 %), ce qui refléterait une thrombinoformation excessive.

La diminution est plus marquée chez les femmes utilisant des doses fortes en oestrogènes, mais elle est également constatée avec les mêmes valeurs (9 %), lorsque on utilise des mini-dosages actuels à 30 microgrammes d'oestrogène.

De même, au cours du dernier trimestre de la grossesse, il existe une diminution du taux d'antithrombine III du même ordre que celle observée au cours du traitement par oestroprogestatif. Toutefois, on estime le risque de thrombose à dix fois supérieur environ en fin de gestation, par adjonction d'autres facteurs de risque.

En bref, une diminution de 10 % du taux d'antithrombine III n'est pas à lui seul synonyme de thrombose inévitable, mais il devient dangereux lorsqu'il existe déjà un trouble déficitaire portant sur ce facteur.

De même, il peut être décisif lorsqu'un autre trouble à valeur thrombosante lui est associé ou bien un ensemble de circonstances telles que : chirurgie, hyperlipidémie ...

Dans 5 cas sur 8, un dosage des lipides a été effectué avec des valeurs pathologiques dans 2 cas seulement.

Dans les 2 cas d'embolies pulmonaires post-chirurgicales, la contraception vient majorer le risque déjà grand par deux mécanismes :

- par l'action au niveau de l'anti-thrombine III : le taux d'anti-thrombine III redevient normal qu'au bout de 48 heures après l'arrêt des oestroprogestatifs.
- par l'action au niveau du facteur III plaquettaire : il faut 8 jours après l'arrêt du traitement pour que les plaquettes retrouvent un facteur III normal.

A ce propos, on doit souligner l'importance de ces anomalies portant sur le facteur trois plaquettaire qui est certainement à l'origine des troubles de coagulation et à la charnière avec le métabolisme lipidique.

L'âge peut être également incriminé et l'étude des courbes relatives aux incidents et accidents sous contraceptifs oraux tendent à le prouver. Le tabagisme vient également favoriser des accidents surtout lorsqu'il se produit après 35 ou 40 ans.

Dans un seul cas, on ne trouve pas de facteur en dehors de la prise de contraceptifs oraux :
On peut à ce propos discuter la fréquence d'embolies pulmonaires spontanées dites idiopathiques, se produisant également chez l'homme.

V - B - DISCUSSION GENERALE -

1er POINT : Il est extrêmement difficile d'apporter la preuve d'une relation entre les modifications biologiques induites par les oestroprogestatifs et la survenue d'une thrombose :

Le manque de renseignements précis vient de la difficulté de mener une étude prospective.

L'idéal serait de suivre une grande population et de détecter les anomalies responsables des accidents thrombo-emboliques. Mais la fréquence de ces accidents étant très faible, il faudrait une population très importante.

D'une façon très schématique et sans tenir compte des types mêmes d'accidents thrombo-emboliques constatés, on doit pouvoir affirmer que le risque thrombo-embolique est DIX FOIS SUPERIEUR sous contraceptif oraux, que celui d'une population n'en prenant pas. Et que ce risque est DIX FOIS INFERIEUR à celui encouru par les femmes en cours de grossesse.

Ce risque est d'autant plus grand que les facteurs de risques s'ajoutent.

Les principales études qui ont été faites sont des études rétrospectives qui soulignent les accidents, les regroupent et semblent apporter un facteur de risque très conséquent.
Le type même de notre travail est bien sur lui-aussi rétrospectif.

Même rétrospectivement, on a beaucoup de difficultés pour comparer quelques cas à l'ensemble d'une population, comme l'ont souligné ROZEMBAUM - BUCHSENSCHUTZ - NETTER dans leur "Enquête nationale" par manque de référence statistique.

2ème POINT : Le mécanisme des accidents ischémiques artériels et des thromboses veineuses sous contraceptifs oraux.

Ce point reste encore inconnu.

Actuellement, on a étudié plus abondamment les accidents ischémiques cérébraux et en particulier, GAUTHIER - ROSA - LHERMITTE en 1974 : qui conduisèrent 3 mécanismes possibles :

- les thromboses : qui ont la particularité de ne pas être athéroscléreuses.
- les anévrysmes (disséquants).
- les embolies : provenant soit du coeur,
  soit des grosses artères du cou,
  soit du lit vasculaire pulmonaire comme l'a suggéré récemment ASK-UPMARK et BICKERSTAFF (en 1976) en considérant des cas d'occlusion des artères vertébrales sous contraceptifs oraux.

Quel que soit ce mécanisme en cause, nous devons affirmer que les oestro-progestatifs augmentent l'incidence des thromboses artérielles et veineuses. Pour ce faire, ils doivent agir sur un ou plusieurs éléments de la triade de VIRCHOW :

- flux sanguin,
- contenu du sang,
- paroi vasculaire.

a) Les oestroprogestatifs ne modifient que très peu les conditions hémodynamiques.

La seule action pouvant se faire sur la viscosité et sur l'hématocrite (seul travail de ARONSON).
Les autres éléments, tels que la stase ou les turbulances ayant une action plus décisive sur la thrombogénèse ne sont pas influencés par les contraceptifs oraux.

b) Les oestroprogestatifs modifient certains facteurs du "contenu sanguin".

- Les plaquettes :

Les contraceptifs oraux ont peu d'action sur le nombre des plaquettes mais paraissent avoir une action décisive sur le facteur III plaquettaire (micelle phospho-lipidique) (d'après LECOMPTE et RENAUD).

Cette action étant vraisemblablement une modification des caractères physico-chimiques entraînant un caractère "anormal" de ce facteur III produit par les plaquettes.

Cette action peut se faire par l'intermédiaire du métabolisme lipidique lui-même influencé par les oestroprogestatifs.

Ce point paraît actuellement important et les recherches portent surtout sur cette "charnière" entre le métabolisme lipidique et la coagulation, que représente le facteur III plaquettaire.

Cette partie initiale de la coagulation semble donc parenter une importance capitale dans la thrombogénèse.

- Les modifications constantes portant sur les facteurs VII et X (STUART) :

En particulier, une augmentation de l'activité du facteur X (facteur X activé) démontrée tout récemment par les travaux de WESSLER, GITEL, WANT et PADTERNACK :
Une baisse de l'inhibiteur du facteur X activé, cette baisse de plus de 60 % est retrouvée chez 16 % des femmes sous contraceptifs oraux et ne semblant sans corrélation avec l'âge.

D'autre part, chez sept femmes porteuses d'un déficit en antithrombine III, on retrouve également un déficit en activité inhibitrice du facteur X activé. Ce déficit indique que chez ces patientes, l'activité inhibitrice dépend en grande partie de l'antithrombine III. D'autre part, ces auteurs estiment qu'une baisse de plus de 60 % est un risque indéniable de thrombose.

- En première importance, on observe une diminution constante de l'antithrombine III de l'ordre de 10 % sous oestroprogestatifs.

On peut se demander si une telle diminution de 10 % du taux d'anti-thrombine III est suffisante à entraîner l'apparition d'une thrombose.

Nous savons que les réserves en anti-thrombine III sont très importantes, et l'on peut supposer qu'en réalité la baisse est plus importante et qu'elle est compensée partiellement.

D'autre part, nous avons énoncé que cette baisse n'est pas due à un défaut de synthèse mais plutôt à une consommation exagérée, en rapport avec une quantité exagérée de thrombine circulante.

Cette anti-thrombine III paraît donc un indicateur et sa baisse est un signe indirect d'une activation du système de l'hémostase.

En bref, une diminution isolée de 10 % du taux d'anti-thrombine III ne représente pas un risque thrombo-embolique alarmant, mais il le devient lorsque ce taux est primitivement abaissé (dans les déficits congénitaux) ou bien lorsque d'autres facteurs viennent compléter le déséquilibre pouvant faire "basculer" le système dans le sens d'une thrombogénèse.

- Une action sur l'activité fibrinolytique est très improbable puisqu'in vitro, aucune modification n'a été constatée. On a même remarqué une augmentation de l'activité fibrinolytique après stase veineuse, contrairement à ce qui se produit au cours de la grossesse et après thromboses veineuses répétées.

c) Les oestroprogestatifs ont-ils une action sur la paroi vasculaire ?

Une telle hypothèse semble très intéressante à considérer mais les travaux sont très peu nombreux. Citons ceux de IREY et collaborateurs qui notent une prolifération endothéliale et une fibrose sous-endothéliale au niveau des artères.

3ème POINT : La responsabilité de l'oestrogène dans les anomalies biologiques et dans la survenue des accidents thrombo-emboliques .

Une étude faite au Royaume Uni, au Danemark et en Suède par INMAN et VESSEY en 1970, a montré qu'il existait une relation positive entre la dose d'oestrogène et le risque de thromboses.

D'autre part, les études faites sur la diminution de l'anti-thrombine III par CONARD et collaborateurs, montrent que la dose d'oestrogène influence directement cette modification (dans l'association oestroprogestative). Les oestrogènes "naturels" influencent également les facteurs VII et X ainsi que l'anti-thrombine III.

En revanche, l'administration isolée de progestatif n'entraîne pas de variation importante dans le sens d'une hypercoagulabilité.

4ème POINT : Les facteurs de risque thrombo-embolique autres que les oestroprogestatifs.

- Avec en premier : la chirurgie.
- Les antécédents thrombo-emboliques.
- Les hyperlipidémies (hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie).
- La stase veineuse prolongée.
- Les déficits congénitaux en anti-thrombine III.
- Le diabète.
- Le tabagisme et l'âge (surtout après 35 ou 40 ans).

Ces facteurs demeurent à eux-seuls des risques de thromboses veineuses et artérielles.

Il faut donc dénoncer l'association de ces facteurs avec la prise de contraceptifs oraux qui fait toute la gravité du risque thrombotique et qui est le but de ce travail.

CONCLUSIONS

Les études générales ainsi que les cas analysés dans ce travail, montrent sans équivoque que la prise d'oestroprogestatifs augmente le risque de survenue d'accidents thrombo-emboliques veineux et artériels.

Ils favorisent des modifications biologiques constantes telles que :

- modification du facteur III plaquettaire ;
- modification du facteur X ;
- modification de l'antithrombine III.

toutes ces modifications allant dans le sens d'une thrombogénèse favorisée.

Il est toujours extrêmement difficile d'apporter la preuve d'une relation entre les modifications biologiques et la survenue d'une thrombose, mais l'ensemble des observations de ces dernières années évoque à lui seul une "forte présomption".

Il faut souligner que la prise d'oestroprogestatifs ne paraît pas être seule en cause dans le mécanisme de formation de ces thromboses et ne saurait être rendue responsable à part entière. Mais elle vient accroître ou révéler un trouble existant ou bien collaborer avec un ou plusieurs autres facteurs favorisants réalisant une "association dangereuse".

Il est donc impératif de dépister toute anomalie pouvant favoriser cette action avant d'entreprendre un traitement oestroprogestatif.

En pratique :

Le dépistage doit comporter :

- un examen général avec prise de la tension artérielle ;
- un interrogatoire à la recherche d'antécédents thrombo-emboliques ;
- un examen sanguin comportant : un dosage des lipides, totaux des triglycérides et du cholestérol. Eventuellement une glycémie ;
- en cas d'antécédent thrombo-embolique, il serait souhaitable de faire un dosage de l'antithrombine III, bien que cette circonstance est une contre-indication à elle seule.
- en cas d'indication chirurgicale, à l'exception de la chirurgie d'urgence, il faut arrêter la contraception au moins un mois avant l'intervention.

D'autre part, devant une hospitalisation pour embolie pulmonaire, en plus du bilan habituel biologique à la recherche d'une augmentation des lactico-déshydrogénases, des lipides et du fibrinogène, il serait souhaitable d'entreprendre systématiquement un dosage de l'antithrombine III.

Le Président de la Thèse :

Pr J.C. KALB

Le Directeur de l'U.E.R. LYON-NORD

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LYON, le 15 avril 1977

Pr Ag. J.P. NEIDHARDT

Le Président de l'Université
Claude Bernard LYON I

Pr D. GERMAIN.

BIBLIOGRAPHIE

ABILDGAARD U., FAGERHOL M.K., EGEBERG O.
Comparaison of progressive antithrombin activity and the concentrations of three thrombin inhibitors in human plasma.
Scand. J. Clin. lab. Invest., 26, 349.

ADAMS J.H., MITCHELL J.R.A., SOPPITT G.D.
Effect of oral contraceptives ou lipoprotein lipase activity and platelet stickiness.
Lancet, 1970, 2, 333-335.

ALLARD Dominique
Les embolies pulmonaires graves - Apport des examens radiologiques au diagnostic et aux indications thérapeutiques.
Thèse LYON, 1976.

ALTMAN R., TABOADA S., ZIELINSKY A.
The effet in vitro of the steroïdal component of oral contraceptives ou platelet aggregation.
Experientia, 1974, 30, 1203.

AMBRUS J.L., NISWANDER K.R., COUREY N.G., WAMSTEKER E.F., MINK I.B.
Progestational agents and blood coagulation II.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1969, 103, 994.

ARKWRIGHT S.
Intérêt du dosage de l'anti-thrombine III au cours de la contraception orale.
Thèse PARIS, 1976.

ARONSON H.B., MAGORA F., SCHENKER J.G.
Effect of oral contraceptives on blood viscosity.
Am. J. Obstet. Gynecol., 1971, 110, 997-1001.

ASK-UPMARK E., BICKERSTAFF E.R.
Vertebral artery occlusion and oral contraceptives.
Brit. Med. J. 1976, 1, 487-488.

BEAUMONT J.L., BEAUMONT V., JAN F., BUXTORF J.C.
Le risque thrombo-embolique de la "pilule".
Concours Médical 1976, 98-44, p. 7057-7068.

BELLER F.K., PORGES R.F.
Blood coagulation and fibrinolytic enzyme studies during cyclic and continuous application of progestional agents.
Amer. J. Obst. Gynecol., 1967, 97, 448.

BICH R.L., THOMPSON W.B.
Fibrinolytic Activity - Changes induced with oral contraceptives.
Obstet. Gynecol., 1972, 39, 213-217.

BOLTON C.H., HAMPTON J.R., MITCHELL J.R.A.
Effect of oral contraceptive agents ou platelets and plasma - phospholipids.
Lancet, 1968, 1, 1336.

BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAM
Oral contraceptives and venous thrombo embolic disease, surgically confirmed gall-bladder disease and breast tumours.
Lancet, 1973, 1, 1399-1404.

BOTTIGER L.E., WESTERHOLM B.
Oral contraceptives and thromboembolic disease.
Acta Med. Scand., 1971, 190, 455.

BRAKMAN P., ALBREGHTSEN O.K., ASTRUP T.
Blood coagulation fibrinolysis and contraceptive hormones.
JAMA, 1967, 199, 69.

BRAKMAN P., ASTRUP T.
Effects of female hormones used as oral contraceptives on the fibrinolytic system in blood.
Lancet, 1964, 10.

BREHM H.
Circulation blood coagulation and clinical observations during hormonal suppression of ovulation.
Intern. J. Fertil., 1964, 9, 45-56.

BRIGGS M.
Blood platelet biochemistry in Women receiving steroïd contraceptives.
Haematologia, 1973, 7, 347-367.

BRUNE J., ROUSSET H., WIESENDANGER T., DORSIT G., GALY P.
A propos de deux observations anatomo-cliniques d'embolie pulmonaire subaiguë mortelle chez la femme jeune.
1970 - Lyon Médical - 223, n° 15, p. 795-804.

BRUNE J., BELLEVILLE J., CHABAL J., DELAYE J., MARION P., MILLERET R., PERRIN-FAYOLLE M., STREICHENBERGER R.
L'embolie pulmonaire.
9 Janvier 1976, Cahiers Médicaux lyonnais, T 1, n° 17-18, 1199-1220.

CAEN J.P., LARRIEU M.J., SULTAN Y.
Effets sur l'hémostase. "Les contraceptifs oraux".
Rapport INSERM, 1971, 163-181.

CAEN J.P.
La pilule est-elle thrombogène ?
Entretiens de Bichat - thérapeutique, 1974, Expansion, Paris, p. 213-217.

CASPARY E.A., PEBERDY M.
Oral contraception and blood platelet adhesiveners.
Lancet, 1965, p. 1142.

COLLABORATIVE GROUP FOR THE STUDY OF STROKE IN YOUNG WOMEN
Oral contraception and Increased risk of cerebral ischemia or thrombosis.
New England Journal of Medecine, 1973, 288, 871-878.

COLLABORATIVE GROUP FOR THE STUDY OF STROKE IN YOUNG WOMEN
Oral contraceptives and stroke in young women - Associated risk factors.
JAMA, 1975, 231, 718-722.

COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONNERS
Oral contraception and thrombo embolic disease.
J. Coll. Gen. practition., 1967, 13, 267.

CONARD C., DOUMENC J., PROST R.J., ROZEMBAUM H., SALOMON Y., SAMANA M., SORIA J.
Les contraceptifs favorisent-ils les thromboses ?
Concours med., 1969, 41, 7089.

CONARD J., SAMANA M., SALOMON Y.
Antithrombine III ans the oestrogen content of combined oestro-progestagen contraceptives.
Lancer, 1972, 2, 1148-1149.

CONARD J., SAMANA M., SALOMON Y.
Contraception orale et coagulation.
Gynécol., 1973, Tome XXIV, n° 4, p. 401-404.

CONARD J., SALOMON Y., SAMANA M.
Variations de l'antithrombine III chez les femmes sous contraception orale.
1974, Path. Biol., 22, n° 1, 77-80.

DECHAVANNE M.
Contraceptifs oraux et thromboses.
Lyon médical 1975, 234, 17, p. 449-450.

DE GENNES J.L., TURPIN G., TRUFFERT J.
Accidents vasculaires majeurs en cours de traitement contraceptif oral et découverte rétrospective d'une hyperlipidémie idiopathique. A propos de 9 observations.
Presse Médicale, 1970, 78, 541-546.

DE GENNES J.L.
Effets sur le métabolisme des lipides - "Les contraceptifs oraux".
Rapport INSERM, 1971, p. 115-132.

DE GENNES J.L., TURPIN G., KARTANEGARA S.
Hyperlipidémies et complications thrombo-emboliques au cours du traitement contraceptif par oestro-progestatif.
Gynecol., 1973, 24, n° 4, 405, 407.

DUGDALE M., MASI A.T.
Effects of the oral contraceptives on blood clotting. Second report on "the oral contraceptives". Advisory committee on obstetrics and Gynecology.
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1969, 2D, 43.

DUGDALE M., MASI A.T.
Hormonal contraception and thrombo-embolic disease : effects of the oral contraceptives on hemostatic mechanisms. A review of the litterature.
J. chron. Dis., 1971, 23, 775-790.

DUMONT M., THOULON J.M., BONNET M., BROUSSARD P., DONZE S., GUIBAUD S., FAYETTE-BOISSONNET, FAYOLLE J., MINASSIAN J., NELKEN S., PELISSIER B., RAUDRANT D.
La contraception orale.
Cahiers Médicaux lyonnais, 1975, T1, n° 7, 481-807.

DRILL V.A.
Oral contraceptives and thromboembolic Disease.
I - Prospective and retrospective studies.
JAMA 1972, 219, n° 5, 583-592.

DRILL V.A., CALHOUN D.W.
Oral contraceptives and thromboembolic Disease.
II - Estrogen content of oral contraceptives.
JAMA, 1972, vol. 219, 599.

DRILL V.A.
Some metabolic actions and possible toxics effects of hormonal contraceptives in animals and man.
Acta Endocrinol., 1974, 75, 169-202.

EGEBERG O., OWREN P.A.
Oral contraception and blood coagulability
Brit. Med. J., 1963, 1, 220.

ELKELES R.S., HAMPTON J.R., MITCHELL J.R.A.
Effect of oestrogens on human platelet behaviour.
Lancet, 1968, 2, 315-318.

FAGERHOL M.K., ABILDGAARD U.
Immunological studies on human antithrombin III - Influence of age, sex and use of oral contraceptives on serum concentration.
Scand. J. haemat., 1970, 7, 10-17.

FLETCHER A.P., ALKJAERSIG N., O'BRIEN J.
Fibrinogen - fibrin degradation products and venous thromboembolism, in thromboembism : diagnosis and treatment.
Churchill Livingstone - 1972, 25-38.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
Report on the oral contraceptives Advisory committee on obstetric and gynecology.
Washington D.C., 1966.

FOUCHARD J., RAULT Ph., COLCHER E., DE GEORGES M.
Thrombose de l'artère pulmonaire sous traitement contraceptif hormonal.
Nouvelle presse Médicale, Mars 1974, 3, n° 13, p. 811-812.

GAUTIER J.C., ROSA A., LHERMITTE F.
Accidents vasculaires cérébraux et contraceptifs oraux.
Revue neurologique, 1974, 130 5 et 6, 217-236.

GJØNNAESS H., FAGERHOL M.K.
Studies on plasma coagulation and fibrinolysis during oral contraception of various types.
Scand. J. Haemat., 1974, 12, 232-240.

GUSTAFSON A., SVANBORG A.
Gonadal steroïd effects on plasma lipoproteins and individual phospholipids.
J. Clin. Endocr., 1972, 35, 203.

HAMPTON J.R., MITCHELL J.R.A.
Effect of aggregating agents on the electrophoretic mobility of human platelets.
Brit. Med. J., 1966, I, 1074.

HEDLIN A.M.
The effect of oral contraceptive oestrogen on blood coagulation and fibrinolysis.
Thromb. Diath. Haem., 1975, 33, 370-378.

HOUGIE C., RUTHERFORD R.N., BANKS A.L., COBURN W.A.
Effect of progestin oestrogen oral contraceptive on blood clotting factors.
Metabolism, 1965, 14, 411.

HOWIE P.W., MALLINSON A.C., PRENTICE C.R.M., HORNE C.H.W., Mc NICOL G.P.
Effects of combined oestrogen - progestogen oral contraceptives, oestrogen and progestogen on antiplasmin and antithrombin activity.
Lancet, 1970, ii, 1329.

INMAN W.H.W., VESSEY M.P., WESTERHOLM W., ENGELUND A.
Thromboembolic disease and the steroïdal content of oral contraceptives.
A report to the committee on Safety of Drugs.
Brit. Med. J., 1970, 2, 203.

IREY N.S., MANION W.C., TAYLOR H.B.
Vascular lesions in women taking oral contraceptives.
Arch. Path., 1970, 89, 1.

JOSSO F.
Coagulation du sang.
Pathologie Médicale DREYFUS - Tome 1 : le sang.

JAN F., SEBASTIEN P., JACOTOT B., CACHIN J.C.
Embolies pulmonaires favorisées par un traitement hormonal.
Coeur Med. Int., 1972, 11, 765-769.

JORDAN W.H.
Pulmonary embolism.
Lancet 1961, 2, 1146-1147.

KUTTENN F.
Effets secondaires des oestroprogestatifs : hypothèses et certitudes.
Revue du prat., 1976, 26, 12, 897-920.

LECOMPTE F.
Rôle des plaquettes dans les états d'hypercoagulabilité.
Thèse Créteil, 1971.

LECOMPTE F., RENAUD S.
Influence of Pregnancy and oral contraceptives on platelets in relation to coagulation and agregation.
1973, Thromb. diathes. hemorrag.

LEFEVRE J.P., GIL R.
Accidents vasculaires cérébraux ischémiques et contraceptifs oraux. Etude de huit observations.
Archives Médicales de l'Ouest - 1976, Tome 8, n° 4, p. 229-251.

MANN J.I., VESSEY M.C., THOROGOOD M., DOLL A.
Myocardial infarction in young women with special reference to oral contraceptive practice.
Brit. Med. J., 1975, 2, 241.

MARCEL G., SABATIER G., CASPAR C., WARNIEZ C.
Pilule et antithrombine - Effet de la pilule sur l'activité anti-thrombine progressive et les concentrations plasmatiques de trois anti-thrombines.
Nouvelle presse Médicale, 1973, 2, 2821.

METTLER L., SELCHOW B.M.
Oral contraceptives and platelet function.
Thromb. diathes. haemorrh., 1972, 28, 213.

NELSON S.I., MANION W.C., TAYLOR H.B.
Vascular lesions in women taking oral contraceptives.
Arch. Path., 1970, 1, 89.

NILSSON I.M., KULLANDER S.
Coagulation and fibrinolytic studies during use of gestagens.
Acta obst. Gynec. Scand., 1967, 46, 286.

PEPPER H., LINDSAY S.
Levels of platelets and eosinophilie leukocytes during the normal menstrual cycle and the administration of norethynodrel (ENOVID^{R}).
Int. J. Fert., 1963, 8, 467.

PETERSON R.A., KRULL P.E., FINLEY P., ETTINGER M.G.
Changes in antithrombin III and plasminogen induced by oral contraceptives.
Amer. J. Clin. Pathol., 1970, 53, 468.

PILGERAM L.O., ELLISON J., VON DEM BUSSCHE G.
Oral contraceptives and increased formation of soluble fibrin.
Brit. Med. J., 1974, 3, 556-558.

PINDYCK J., LICHTMAN C., KOHL S.G.
Cryofibrinogenemia in women using oral contraceptives.
Lancet, 1970, 51.

POLLER L., TABIOWO A., THOMSON J.M.
Effect of low dose oral contraceptives on blood coagulation.
Brit. Med. J., 1968, 3, 218.

POLLER L., THOMSON J.M., TABIOWO A., PRIEST C.M.
Progesterone oral contraception and blood coagulation.
Brit. Med. J., 1969, 1, 554.

POLLER L., PRIEST C.M., THOMPSON J.M.
Platelet aggregation during oral contraception.
Brit. Med. J., 1969, 4, 273.

POLLER L., THOMSON J.M., THOMAS P.W.
Oestrogen/progestogen oral contraception and blood clotting : A long-term Follow-up.
British Medical Journal, 1971, 4, 648-650.

POLLER L., THOMPSON J.M., THOMAS W., WRAY C.
Blood clotting and platelet aggregation during oral progestogen contraception : a follow-up study.
Brit. Med. J., 1971, 1, 705.

RABY C.
Bases physiologiques et physiopathologiques d'une thérapeutique anti-coagulante rationnelle.

REINHAREZ D.
Contraception et phlébologie.
Société Française de gynécologie - Séance du 18 juin 1973 -
Gynecologie, tome XXIV, n° 4, 1973, p. 377-382.

ROZEMBAUM H., BUCHSENSCHUTZ D.
Discussion sur la fréquence réelle des accidents vasculaires sous contraceptifs oraux, résultats préliminaires d'une enquête nationale, 1973.
Gynécologie, tome XXIV, n° 4, 409-417.

SAGAR S., STAMATAKIS J.D., THOMAS D.P., KAKKAR V.V.
Oral contraceptives, antithrombin III activity and post-operative deep-vein thrombosis.
Lancet, 1976, 1, 509-511.

SANDERSON J.H., DELAMORE I.W.
Changes in platelet thrombotic tendency during oral contraception.
J. Obstet. Gynecol. Brit. Com., 1973, 80, 639-643.

SARTWELL P.E., MASI A.T., ARTHES F.G., GREENE G.R., SMITH H.E.
Thromboembolism and oral contraceptives : an epidemiologic case control study.
Amer. J. Epidemiol., 1969, 90, 365-380.

SISE H.
Anovulatory hormones and blood coagulation. In "blood coagulation" thrombosis and female hormones.
James Mitchell Fundation Symposium. T. ASTRUP, Is WRIGT Ed. 1968, p. 19.

SPELLACY W.N.
Metabolic effects of oral contraceptives.
Clin. Obstet. Gynecol., 1974, 17, 53-64.

STOKES T., WYNN U.
Serum lipids in women on oral contraceptives.
Lancet, 1971, 2, 677-681.

SULTAN Y.
La fibrinolyse.
Pathologie médicale "DREYFUS" - Tome I - Le sang.

THOULON J.M.
Mode d'action des oestroprogestatifs. La contraception orale.
Cahiers médicaux lyonnais, 1975, T 1, n° 7, 489-491.

TURPIN G., MENAGE J.J.
Etude du métabolisme des lipides circulants sous oestro-progestatifs.
Sem. hôp. Paris, 1973, 49, n° 43, 2833-2838.

VERGOZ D.
Effets sur la thrombogénèse : "Les contraceptifs oraux".
Rapport INSERM, 1971, 187-202.

VESSEY M.P., DOLL R.
Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. A further report.
Brit. Med. J., 1969, 2, 651.

VON KAULLA E., VON KAULLA K.N.
Oral contraceptives and low antithrombin III activity.
Lancet, 1970, 1, 36.

VON KAULLA E., DROEGEMUELLER W., AOKI N., VON KAULLA K.N.
Antithrombin III depression and thrombin generation acceleration in women taking oral contraceptives.
Am. J. Obstet. Gyneco., 1971, 109, 868.

VON KAULLA K.N.
Oestrogènes et coagulation sanguine.
Triangle 1976, tome XVI, n° 2, p. 73-81.

WESSLER S., GITEL S.N., WANT L.S., PADTERNACK G.S.
J. Amer. Med. Assoc. 1976, 236, 2179-2182.

ZUCK T.F., BERGIN J.J., RAYMOND J.M., DWYRE W.R.
Implications of depressed antithrombin III activity associated with oral contraceptives.
Surg. Gynec. Obstet., 1971, 133, 609.

ZUCK T.F., BERGIN J.J., PERKINS R.P.
Antithrombin III and oestrogen content of oral contraceptives.
Lancet, 1973, i, 831.

oOo

Association Corporative des Etudiants en Médecine de Lyon
8, avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 2 - Tél. (78) 74-33-47